Aus der Klink Dr. Schweckendiek Marburg/Lahn
(Chefarzt Priv.-Doz. Dr.med. W. Schweckendiek)
und aus dem Institut für Humangenetik
und Genetische Poliklinik
der Philipps-Universität Marburg
(Direktor: Prof. Dr.med. G.G. Wendt)

Der heutige Stand der Vererbungsforschung bei Lippen-Kiefer- und Gaumenspalten

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

STEPHAN HARLFINGER
aus Alsfeld

Marburg 1978

Druck: Mauersberger, Marburg/L.

Aus der Klink Dr. Schweckendiek Marburg/Lahn
(Chefarzt Priv.-Doz. Dr. med. W. Schweckendiek)
und aus dem Institut für Humangenetik
und Genetische Poliklinik
der Philipps-Universität Marburg
(Direktor: Prof. Dr. med. G. G. Wendt)

Der heutige Stand der Vererbungsforschung bei Lippen-Kiefer- und Gaumenspalten

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

STEPHAN HARLFINGER
aus Alsfeld

Marburg 1978

Druck: Mauersberger, Marburg/L.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am: 16.6.1978
gedruckt mit Genehmigung der Fakultät
Dekan: Prof.Dr.med. F. Neurath
Referent: Priv.Doz.Dr.med. W. Schweckendiek
Co-Referent: Prof.Dr.med. G. G. Wendt

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546006_0041

INHALT

er heutige Stand der wissenschaftlichen Forschung ber die Vererbung der Gesichtsspalten	Seite
Einleitung	2
. Geschichtlicher Überblick	4
I. Exogene Faktoren: a Geburtenziffer	8
b mütterliches Alter c väterliches Alter	9
d saisonale Abhängigkeit	10
e Erzeugung von Spaltbildungen im Tierexperiment	10
f Enzymdiagnostik ROSACO/CALORIE	13
. Die ätiologische Unterscheidung zwischen Lippen-, Lippen-Kiefer, Lippen-Kiefer-Gaumenspalten (L(KG)-Sp.) und isolierten Gaumenspalten	14
Die Genetik von L(KG)-Spalten und isolierten Gaumenspalten	17
. Das multifaktorielle Modell	20
a quasikontinuierliche Variation	
b Das Falconer-Modell der multifaktoriellen Vererbung	21
1. Frequenz und Verwandtschaftsgrad	23
2. Die Erblichkeit bei verschiedenen Familienanamnesen	25
3. Erblichkeit und Schweregrad der Mißbildung	25
4. Erblichkeit und Geschlecht	26
5. Konsanguinität	27
I. Zwillinge	27
II. Syndrome	28
. Genetische Beratung	41
uswertung des Krankengutes der Klinik	43
r. Schweckendiek in genetischer Hinsicht	
Geschlechtsgebundenheit der L(KG)-Spalten und isolierten Gaumenspalten im eigenen Krankengut	46
. Die Erblichkeit von L(KG)-Spalten im eigenen Krankengut	48
a Erblichkeit und Schweregrad der Spaltbildung	
b Erblichkeit und Geschlecht der Spaltbildung	
I. Erblichkeit von isolierten Gaumenspalten im eigenen Krankengut	50
. Erblichkeit und Verwandtschaftsgrad	50
Der Schweregrad der Mißbildung in der Descendenz von Spaltpatienten mit einer positiven Familienanamnese	55
. Gemeinsame Vorkommen von L(KG)-Spalten und isolierten Gaumenspalten in einer Sippe	58
I. Begleitende Mißbildungen und Syndrome im eigenen Krankengut	58
II. Zusammenfassung	63
. Literaturverzeichnis	64

A Der heutige Stand der wissenschaftlichen Forschung über die Vererbung der Gesichtsspalten.

I. Einleitung

Die Spaltbildungen des Gesichtes, die seit dem letzten Jahrhundert ständig zugenommen haben (u.a. FOGH-ANDERSEN 1961), stellen eine der häufigsten menschlichen Mißbildungen dar. Die Variabilität ihrer Ausprägung reicht von sogenannten Mikroformen bis hin zu den schweren doppelseitig totalen Lippen-Kiefer-Gaumenspalten (dpls. L-K-G-Sp.) und folgt einer eingipfligen Gauss'schen Verteilungskurve. War die Sterblichkeit der von Gesichtsspalten betroffenen Säuglinge einmal sehr groß, so stellt der Defekt heute keinen lebensbedrohlichen Zustand mehr dar. Die Therapie der Spaltbildungen des Gesichtes erfordert mehrere operative Eingriffe, sowie eine anschließende jahrelange Zusammenarbeit zwischen Hals-Nasen-Ohren-Facharzt, Kieferorthopäden und Sprachheiltherapeuten.

Stand früher vor allem die operative Versorgung der Gesichtsspalten im Mittelpunkt der ärztlichen Forschung, so gewinnt daneben die Frage nach der Ätiologie zunehmend an Bedeutung. Die Bemühungen um eine allgemeingültige, jeder Situation gerecht werdende Antwort auf die Frage nach der Ursache dieser Mißbildung, waren jedoch aufgrund der nicht leicht zu überschauenden Erbverhältnisse, sowie der unterschiedlichen Ausprägungsgrade, bisher wenig erfolgreich. Dies führte zur Aufstellung einer Vielzahl von sich z.T. widersprechenden Hypothesen. Gesichert scheint jedoch zu sein, daß die Spaltbildungen des Gesichtes ihre Ursache überwiegend in einem Zu-

sammenwirken von genetischen (endogenen) und nicht genetischen (exogenen) Faktoren haben.

Die vorliegende Arbeit gibt in ihrem 1. Teil einen Überblick über den heutigen Stand der Forschung über die Vererbung der Gesichtsspalten und in ihrem 2. Teil eine Auswertung des Patientengutes der Klinik Dr. Schweckendiek in genetischer Hinsicht.

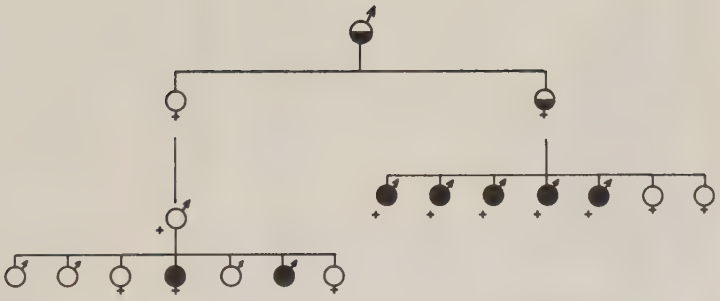
II. Geschichtlicher Überblick

Im Mittelalter wurden die Ursachen für die Entstehung von Gesichtsspalten, wie auch für andere Mißbildungen, hauptsächlich in einem unvorschriftsmäßigen Verhalten der Mutter, wie z.B. schlechte Haltung und Tragen zu enger Kleidung, in der Schwangerschaft gesucht (GABKA 1964).

Daneben maß man bis weit in das letzte Jahrhundert hinein psychogene Faktoren ("Versehen", Schreckerlebnisse, "ungewöhnliche Ereignisse") eine ursächliche Bedeutung zu (v. BRUHNS 1854). So wird in einer medizinischen Zeitschrift aus dem Jahre 1841 das häufige Betrachten eines Zirkusplakates, auf dem ein Nilpferd mit weit aufgerissenem Maul abgebildet war, als Ursache einer Gesichtsspalte beschrieben. (GRABER 1950). Vereinzelt werden ähnliche Gründe auch heute noch von Spaltpatienten bzw. deren Eltern angegeben. Die erste Mitteilung über ein familiäres Auftreten nicht näher bezeichneter Spaltenbildungen des Gesichtes machte TREW im Jahre 1757. Er beschrieb eine Familie, bei welcher sich in 4 Generationen die Spaltbildung vererbt hatte (Stammbaum 1). Weitere Berichte folgten von MECKEL 1836, NICATI 1822, STEINHAUSEN 1836, HOUSTEN 1842 und CUNARD 1845.

In der Folgezeit begnügte man sich nicht nur mit der Beschreibung der einzelnen Familien, sondern es wurden auch Angaben über die Häufigkeit der Vererbung dieses Leidens gemacht (u.a. STOBWASSER 1844, GOTTHELF 1885, FAHRENBACH 1897, Tabelle I).

Stammbaum 1



◒ : doppelseitige Hasenscharte

+○ : höckriger, ungleichmäßig geformter Gaumen

● : Lippen – Kiefer – Gaumenspalte

+● : sonstige Spaltbildungen

Tabelle I

Autor	Erblichkeit %
1815 FAHRENBACH	5 - 7 %
1878 FRITSCHE	20 %
1885 GOTTHELF	5,7 %
1903 HAYMANN	20 %
1904 HANG	12 %
1926 BIRKENFELD	20 %
1928 DAVIS	57 %
1929 PEROU	5,5 %
1930 LOFFING	11,4 %
1930 BEAVIS	17,5 %
1930 EICKEN	24 %
1931 COENEN	20 %
1931 SCHRÖDER	20 %
1933 SANDERS	44,5 %
1934 RITCHIE	10 %
1935 KLÖPPER	40 %
1935 SCHRÖDER	40 %
1935 HÄNTZSCHEL	20,4 %
1935 FUß	19 %
1935 ROSENTHAL	10 %
1935 HINRICHSEN	24,3 %
1938 ÜBERMUTH	14 %
1938 GEBIGKE	34 %
1940 PHILIPPEN	12,5 %
1942 FOGH-ANDERSEN	33 %
1948 GERKE	31 %
1948 GALLABRO	13,5 %
1949 TIEDEMANN	20,4 %
1950 HAYN	17 %
1953 GABKA	14,2 %
1956 BEDER	23 %
1964 HOPPE	15 %
1972 SCHWECKENDIEK	22,9 %

	Erblichkeit L(KG)-Spalten	isol. G-Sp.
1964 GABKA	29,7 %	10,9 %
1967 FOGH-ANDERSEN	40-50 %	20-25 %
1971 DRONAMRAJU	34,3 %	30 %

Spielte bei den genannten Autoren die Erblichkeit als auslösender Faktor die Hauptrolle, so gab es daneben noch eine Reihe von Wissenschaftlern die ausschließlich mechanische Ursachen für die Entstehung von Gesichtsspalten verantwortlich machten. So wurden Tumoren des Gehirns (KRAUß 1928) der Zunge (FERNET) des Zahnfleisches (LANNELOUGUE) als Ursache von Gesichtsspalten angenommen. Eine ähnliche Ursache sollten auch eingeklemmte Extremitäten darstellen (Panum). BIRKENFELD 1926 beschreibt zwei Fälle, bei denen in den Tagen nach der Geburt eine Hand in der Spalte gelegen hat, die auch nach Entfernung immer wieder in die Spalte zurückglitt. BIONDI beobachtete eine Einlagerung von Detritus und Blutkoagula in einer Gesichtsspalte.

Von zahnärztlicher Seite wurde die Entstehung einer Gaumenspalte auf die Zahnanlage oder einen überzähligen Zahn zurückgeführt. (WARNEKROS). Eine weitere Theorie über die Entstehungsursachen von Gaumenspalten gründete sich auf die Kenntnis, daß sich die Zunge in der ersten Hälfte des zweiten Embryonalmonats über den beiden senkrecht stehenden Gaumenplatten dicht unter der Nasenscheidewand und der Schädelbasis befindet und sich erst gegen Ende des zweiten Foetalmonats unter die Gaumenplatte senkt. Als Ursache einer Gaumenspalte wird das Ausbleiben dieses Vorganges verantwortlich gemacht (DURSY, HIS, FICK, FRIEDRICH). FEIN 1899 sieht in vergrößerter Rachenmandel die Ursache für eine Spaltbildung des secundären Gaumens. Die meisten Anhänger fand jedoch die amniogene Theorie von WINCKELS 1904. Derzufolge verursachen amniogene Stränge durch Zug bzw. Einschnürung den Defekt. Als Beweis dienten von Winckel Embryonen in deren Gesichtsspalten amniogene Stränge lagen, oder aber in deren Umgebung angewachsen waren. HAYMANN 1903 und BIRKENFELD 1926 widerlegten diese Theorie und stellten die Erblichkeit als ursächlichen Faktor wieder in den Vordergrund. Von den 204 von Birkenfeld untersuchten Spaltpatienten zeig-

ten 42 (= 20%) eine erbliche Belastung. Auf 34 Fälle (80%) war der rezessive und auf 8 Fälle (20%) der dominante Erbgang anwendbar. SCHRÖDER 1931 bestätigte mit seinen Untersuchungen das Ergebnis und stellte sogar in 42,7% seiner Fälle eine Heredität fest. SANDERS 1934, der 5 rezessive Gene für die Ausbildung einer Gesichtsspalte annahm, fand bei sehr eingehenden Untersuchungen an holländischen Spaltpatienten eine Erblichkeit von 44,6%. Dieses Ergebnis wird allerdings von GABKA 1964 angezweifelt, weil SANDERS Patienten mit einem im 17. Grad verwandten Spaltträger in seine Erblichkeitsstatistik einbezog.
JUST stellte 1934 folgende Leitsätze für die Vererbung von L-K-G-Spalten auf:

1.) " Reine Hasenscharten zeigen vorzugsweise einen dominanten, Gaumenspalten demgegenüber in höherem Maße einen rezessiven Erbgang."

2.) " Bei Intensitätssteigerung der Manifestation in dem Sinne, daß in der betreffenden Familie neben Hasenscharten (Lippenspalte) vollständige Lippen-Kiefer-Gaumenspalten auftreten, sind die Fälle rezessiven Erbganges vermehrt."

Die beobachteten starken Manifestationsschwankungen bei Gesichtsspalten wurden verschieden gedeutet. JUST 1936 führte sie auf die Mitwirkung exogener Faktoren zurück. SCHRÖDER 1935 und LENZ 1931 vermuten, daß der Vererbung von Hasenscharten möglicherweise nicht ein einheitliches Gen zugrunde liegt, sondern verschiedene "Biotypen" anzunehmen sind. Diese können teils dominante teils rezessive aber auch multiple Gene zur Grundlage haben. Daneben zogen sie verschiedene Penetranzverhältnisse bei einer einheitlichen genetischen Grundlage in Betracht. In der Folgezeit spielte die Diskussion über die Erbverhältnisse von L-K-G-Spalten bei der Anwendung des Gesetzes über die Verhütung erbkranken Nachwuchses eine bedeutende Rolle. (GÜTT, RÜDIN, RUTTKE 1934).

Während HÄNTZSCHEL 1935 und MEINHOF 1935 alle Spaltträger ohne Rücksicht auf deren Schweregrad von diesem Gesetz betroffen ansahen, widersprach STEININGER 1940 diesem, indem er darauf hinwies, daß Spaltträger durchaus wertvolle Mitglieder der Gesellschaft sind und zudem eine Erblichkeit in einem Großteil der Fälle nicht nachzuweisen ist.

Das Gesetz zur Verhütung erbkranken Nachwuchses veranlaßte viele Patienten aus Furcht vor einer drohenden Sterilisation weitere Fälle in ihrer Familie bewußt zu verschweigen; eine Auswirkung des Gesetzes, mit der auch im vorliegenden Krankengut 2.T. noch gerechnet werden muß.

III Exogene Faktoren

a Geburtenziffer

Die Frage, ob und wenn ja, welchen Einfluß die Geburtenziffer auf die Manifestationsrate von Gesichtsspalten hat, ist umstritten. Eine Reihe von Autoren (BARDHAN 1968, GITTELSOHN 1965, GILMORE 1966, MAZAHERI 1957, HANHART 1972, FOGH-ANDERSEN 1942, MAC MAHON 1953 und BETHMANN 1965, WOOLF 1963, TRETSVEN 1963, CZEISEL 1971, INGALLS 1964, DONAHUE 65/67, TOLAROVA 1969, TAUBE 1965) bejahen diese Frage, Damit befinden sie sich im Einklang mit Murphy 1947 und PHAIR 1947, die eine Zunahme für alle Mißbildungen mit einer steigernden Geburtenziffer annehmen. In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, ob die Geburtenziffer allein verantwortlich gemacht werden kann oder aber auch das mit der Geburtenziffer verbundene Ansteigen des Alters der Mutter oder des Vaters einen Einfluß hat. Im Gegensatz zu den obengenannten Autoren fanden GÜNTHER 1931, DAVIS 1924, BIRKENFELD 1926, OLDFIELD 1959 ein gehäuftes Vorkommen von Gesichtsspalten bei Erstgeborenen. Eine gewisse Erklärung hierfür wäre der Verzicht der Eltern auf weitere Kinder aus

Furcht vor einer Wiederholung der Mißbildung. Die Untersuchungen von SCHILLI 1968 ergaben demgegenüber keinen Anhalt für irgendeinen Einfluß der Geburtenziffer auf die Manifestationsrate.

b Mütterliches Alter

Es ist bekannt, daß die Mißbildungsrate (z.B. Down-Syndrom) wie auch die Häufigkeit von Fehlgeburten mit steigendem Alter der Mutter zunehmen. Die Untersuchungen, ob dieser Faktor auch die Auslösung von Gesichtsspalten begünstigt, zeigen unterschiedliche Ergebnisse. Während PHAIR 1947, MAC MAHON 1953, RANK 1960, LORETZ 1961, MAZAHERI 1957/58, KNOX 1963, BARDHAN 1968, CZEISEL 1971, RICHARD1945, DONAHUE 1967, MALPAS 1937, MURPHY 1947, GREEN 1964/65, HANHART 1972, MILHAM 1963, WOOLF 1963, HAY 1967 auf einen Einfluß eines hohen Alters der Mütter auf die Mißbildungsrate hinweisen, konnten de VOSS 1952, FOGH-ANDERSEN 1942, OLDFIELD 1948, SHIPIRO 1958, GILMORE 1966, INGALLS 1964, GABKA 1953 und TREPAKOW 1965, WEINMANN 1959, SPRIESTERBACH 1962, TAUBE 1965 dieses nicht bestätigen. TIEDEMANN 1949 fand sogar bei jüngeren Müttern eine höhere Spaltbildungsrate.

c Väterliches Alter

MURPHY 1947 und RICHARDS 1965 vermuten, daß auch ein Zusammenhang zwischen hohem Alter des Vaters und einem vermehrten Auftreten von Mißbildungen besteht. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen BARDHAN 1968, FRASER 1961, WOOLF, 1963, GREEN 1965, MAC MAHON 1953 und HAY 1967 auch bei den Gesichtsspalten. MC EVITT 1952, FOGH-ANDERSEN 1942, MAZAHERI 1957, MILHAM 1963, GILMORE 1966, PERRY 1972, SCHILLI 1969, SAXEN 1975, TOLAROVA 1969 verneinen demgegenüber einen ursächlichen Zusammenhang zwischen hohem Alter des Vaters und Ausbildung einer Gesichtsspalte.

d Saisonale Abhängigkeit der Gesichtsspalten

Ein ähnlich uneinheitliches Bild entsteht bei der Sichtung der Ergebnisse über Erforschung einer saisonalen Abhängigkeit von Gesichtsspalten. Einige Autoren (INGALLS 1964, FRASER 1961, DRILLIEN 1966, KNOX 1963, WOOLF 1963, CHARLTON 1966, TAUBE 1965) fanden bei ihren Untersuchungen keinen Anhalt für ein vermehrtes Auftreten von Spaltbildungen in einem bestimmten Monat oder einer bestimmten Jahreszeit. Die Ergebnisse von CHEVALIER 1966, CERVENKA 1969, EDWARDS 1961, BÜCHI 1950, HAYINIS 1971, SPRIESTERBACH 1964, BARDHAN 1968, CZEISEL 1971, FUJINO 1963 deuten jedoch auf einen solchen Zusammenhang hin. Allerdings sind die Angaben, welcher Monat oder welche Jahreszeit bevorzugt bzw. benachteiligt ist, zu unterschiedlich.

e Erzeugung von Spaltbildungen im Tierexperiment

Im Tierexperiment ist es gelungen, verschiedene Stoffe zu identifizieren, die L(KG)-Spalten auslösen können. Dabei scheint weniger die Art eines solchen Teratogens als vielmehr der Zeitpunkt seiner Einwirkung von entscheidender Bedeutung zu sein (BAUTZMANN 1960, GABKA 1965, JOSTEN 1956, NEUMANN 1962, PETSCHKE 1952, VERSE 1962).

Durch die Applikation von Cortison während der phänokritischen Phase der Tragzeit bestimmter Mäusestämme, lassen sich bei deren Nachkommen Gaumenspalten erzeugen (KALTER 1953,54,56,57,59, LOEVY 1963/68, PEER 1958, ROSS 1964, BAXTER 1950, ISAACSON 1962, HACKMANN 1972, FRASER 1950). Verabreicht man Mäuseweibchen des A/Jax-Stammes zwischen dem 11. und 14. Tage der Schwangerschaft 2,5 mg Cortison täglich, so weisen deren Nachkommenschaft Gaumenspalten auf. Interessant ist in diesem Zusammenhang die Arbeit von KALTER 1959, welcher eine gewisse saisonale Abhängigkeit der Manifestation der Gaumenspalten, die im Tierexperiment durch

Cortison erzeugt wurden, feststellte, wie sie z. T. von einigen Autoren auch für die Spaltbildungen beim Menschen angenommen wird.

Die Auslösung von Gaumenspalten ist, wenn auch zu einem geringen Prozentsatz mit ACTH möglich (FRASER 51, KALTER 1952, INGALLS 1957, HEIBERG 1959). Diese Ergebnisse stehen in Zusammenhang mit der umstrittenen Frage ob Gesichtsspalten durch Streß hervorgerufen werden können. (STREAN 1956). Retrospektive Untersuchungen bei Müttern von Spaltkindern ergaben ein uneinheitliches Bild (PORODOWSKA 1963, FRASER 1964). Setzt man hingegen Mäuse durch bestimmte Versuchsanordnungen (fasten lassen, Lärm, Lichtblitze) Streßsituationen aus, gelingt es dadurch Gaumenspalten zu erzeugen (PETERS 1968, ROSENZWEIG 1966, HÄRTEL 1960). Wenn solche Ergebnisse auf den Menschen übertragbar sind, so fänden die volkstümlichen Vorstellungen über psychogene Ursachen von Gesichtsspalten evtl. eine logische Erklärung. Tierexperimente gaben Grund zur Annahme, daß wowohl Sauerstoffmangel (RÜBSAMEN 1958, GREBE 1938, INGALLS 1950) als auch Vitaminmangel (INGALLS 1950) während der phänokritischen Phase der Schwangerschaft einen Einfluß auf die Ausbildung von L-K-G-Spalten haben. Diese Erkenntnis veranlaßte einige Autoren (GABKA 1975) den Versuch zu unternehmen, durch vorbeugende Diät die Manifestation von Gesichtsspalten zu verhindern. GABKA verabreichte Müttern, die bereits ein Spaltkind geboren hatten, während der ersten 3 Monate der folgenden Schwangerschaft neben einem Vitaminpräparat (Multibionta) ein die Sauerstoffaufnahme steigerndes Medikament (Actihämyl) und erreichte damit einen Rückgang der Spaltbildungsrate bei den nachgeborenen Kindern.

Die Rötelembryopathie ist ein eindrucksvoller Hinweis darauf, daß Fruchtschäden durch Infektionskrankheiten hervorgerufen werden können. Gabka gelang es 1953 durch die Impfung träch-

tiger Mäuse mit dem Erreger der Toxoplasmose unter anderen Mißbildungen auch L-K-G-Spalten zu erzeugen. ERDELY 1957 und FELDMANN 1958 vermuten ebenfalls einen Zusammenhang zwischen der Infektion durch den Toxoplasmose-Erreger und dem Auftreten von Gesichtsspalten. Bei Serumuntersuchungen (Sabin-Feldmann-Test) von Spaltpatienten stellte sich heraus, daß wesentlich mehr von ihnen eine Toxoplasmoseerkrankung durchgemacht hatten als in einer Vergleichsgruppe.

LECK 1969 beschreibt ein Ansteigen von L-K-G-Spalten im Zuge einer Grippeepidemie. Ob auch noch andere Infektionskrankheiten für das Zustandekommen von Gesichtsspalten verantwortlich zu machen sind ist noch nicht geklärt.

Daß Keimschädigungen durch Röntgenstrahlen, insbesondere durch radioaktive Substanzen, möglich sind ist durch die Atombombenwirkung sowie durch experimentelle Untersuchungen (DEGENHARDT 1959, RITTER 1968, WARKANY SCHRAFFENBERGER 1967) bewiesen. Es ist demnach auch damit zu rechnen, daß bei entsprechender Exposition einer Schwangeren auch L-K-G-Spalten entstehen können. JANZ und FUCHS 1964, ELSHOVE 1971 berichten über ein 2-3faches Risiko für Kinder epileptischer Mütter von einer Gesichtsspalte betroffen zu werden. Verabreicht man Ratten oder Mäusen anti-eptileptisch wirksame Medikamente (Phenobarbital, Diphenylhydantoin, Phenotoin, Pirinidon), so haben deren Nachkommen vermehrt L-K-G-Spalten (MASSEY 1966, ELSHOVE 1969, HARBISON 1969/72, SULLIVAN 1975, SCHARDIN 1973, MARSH und FRASER 1973). Durch folgende Stoffe ließen sich im Tierexperiment ebenfalls Spaltbildungen auslösen: Cholesterol (BURESH 1964), Hypervitaminosis A (COHLAN 1954, WARKANY 1961, DEUTSCHLE 1969) Trypanblau (GREBE 1963), Riboflavinmangel (WARKANY 1954/61) Aspirin (TRASLER 1965), HADACIDIN (CHAUBE 1963, LEYOUR JEANTY 1966), Hydraxaminsäurederivate (SCHLOTE 1974, KREYBIG 1968, PFEIFER 1973/74) Nicotinamidüberangebot (PINSKY 1959), Folsäuremangel (RUNNER 1954, TUCHMANN 1963, TRASLER 1958), Hydrocorticonsteron (PINSKY 1965).

Bei allen Tierexperimenten zeigte sich, daß die Gaumenspalten, die eine Hemmungsmißbildung darstellen, leichter durch exogene Noxen auszulösen sind als L(KG)-Spalten, welche einen etwas komplizierteren Entstehungsmechanismus haben. Ob auch beim Menschen die Gaumenspalten durch exogene Faktoren leichter ausgelöst werden können bleibt dahingestellt. Ein Hinweis darauf wäre, daß die Gaumenspalten weniger erblich sind. Nur wenige Noxen wurden beschrieben, die auch beim Menschen Gesichtsspalten auslösen können z.B. Thalidomid (FOGH-ANDERSEN 1966, LENZ 1962, ZIMMERMANN 1963, SOERGEL 1962, DYIKHUIS 1963, KAJU und GOTO 1963) und Aminopterin (WARKANY 1959). Zudem sollen Dilantin (FRAZER 1974) und Valium (SAXEN 1974/75) die Manifestation von Gesichtsspalten begünstigen.

f Enzymdiagnostik von ROSACO/CALORIE

Von ROSACO und CALORIE (1972) und anderen wurde eine Enzymdiagnostik bei Spaltträgern vorgenommen um festzustellen, ob Unterschiede zwischen familiären und Einzelvorkommen von Spalten bestehen. Dabei zeigt sich, daß bei Spaltbildungen mit familiärer Häufung die Alpha-Keto-Glutoriksäure einen normalen Blutspiegel zeigt, während dieser bei Spaltbildungen ohne Familienanamnese erhöht ist. Sollten sich bei ähnlichen oder gleichen Versuchsreihen diese beobachtenswerten Ergebnisse der Autoren bestätigen, so könnte damit ein Schritt getan sein, der zur Erforschung der noch unklaren biochemischen Prozesse bei der Entstehung der Lippen-Kiefer-Gaumenspalten führt.

IV. Die ätiologische Unterscheidung zwischen Lippen-, Lippen-Kiefer, Lippen-Kiefer-Gaumenspalten (L(KG)-Sp.) und isolierten Gaumenspalten.

Es ist den Untersuchungen FOGH-ANDERSEN 1942 an 703 dänischen Spaltpatienten zu verdanken, daß heute die Lippen- mit oder ohne Kiefer-Gaumenspalten sowohl in entwicklungsgeschichtlicher als auch in genetischer Hinsicht von den isolierten Gaumenspalten unterschieden werden. Diese, durch eine Reihe von ähnlichen Untersuchungen bestätigte Hypothese (TAUBE 1965, GABKA 1964, DRONAMRAJU 1971, FUKUHARA 1965, SMITHELLS 1966, SPRIESTERBACH 1973, POOLE 1976, PRZEDZIAK 1971, FRASER 1954, MOLLER 1965, INGALLS 1964, WOOLF 1963/64, ROBERTS 1962, CZEISEL 1971, BIXLER 1971/75, BEAR 1976, BATHIA 1972, KNOX 1963) wird nahezu uneingeschränkt anerkannt und stützt sich hauptsächlich auf folgende Beobachtungen:

1.) Die Entwicklung des primären und secundären Gaumens findet in zwei verschiedenen Phasen der embryonalen Entwicklung und nach unterschiedlichen Mechanismen statt. Die Manifestation der L(KG)-Spalten erfolgt zwischen der 3.-6. Embryonalwoche (MOORE 1973, CANICK 1954). Nach TUNDURY 1972 ist die Entwicklung der Epithelmauern im Bereich der Furchen zwischen den Nasenfortsätzen oder deren mesenchymale Durchwanderung gestört und die Spalten entstehen durch nachfolgendes Einreißen der Furchen bzw. Epithelmauern. Die Gaumenspalte wird dagegen zwischen der 8. und 12. Embryonalwoche angelegt und ist die Folge einer ausbleibenden Verwachsung der paarigen Gaumenplatten miteinander und mit dem Vomer.

2.) In der Verwandschaft von Patienten mit L(KG)-Spalten kommen statistisch signifikant vermehrt L(KG)-Spalten kaum jedoch isolierte Gaumenspalten vor (Tabelle II) und umgekehrt. Bei entfernterem Verwandtschaftsgrad wird die

Trennung der beiden sie unterscheidenden Spaltformen unscharf. In Familien mit schweren Formen der Spaltbildung (z.B. doppelseitige L-K-G-Sp.) scheint allerdings entweder nur der eine oder andere Spaltentyp aufzutreten (BEAR 1976).

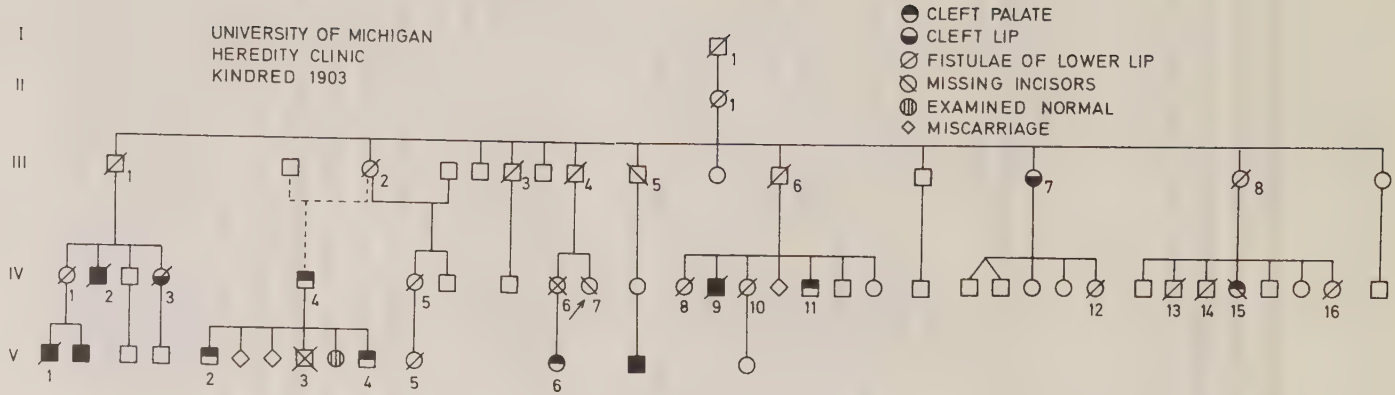
3.) Bis zum heutigen Tag ist noch kein einziges eineiges Zwillingspaar (EZ) beschrieben worden, bei dem die beiden unterscheidenden Spaltformen nebeneinander aufgetreten wären.

4.) Während die L(KG)-Spalten in einem Geschlechtsverhältnis von ♂:♀= 2:1 auftreten, verhält es sich bei den isolierten Gaumenspalten nahezu umgekehrt (u.a. HOPPE 1965, GABKA 1964).

5.) Die beiden Spaltformen sind zu einem unterschiedlichen Grad erblich (Tabelle I).

Abweichungen von der Regel, bei den Spaltbildungen des Gesichtes von zwei unterschiedlichen ätiologischen Einheiten zu sprechen, stellen zahlreiche Syndrome wie z.B. das Demarquay-Richet-Syndrom dar (von der WONDE 1954, CERVENKA 1969, FOGH-ANDERSEN 1943). Bei diesem Syndrom handelt es sich um eine Kombination von L(KG)-Spalten oder isolierten Gaumenspalten mit Unterlippenfisteln. Dabei können die Unterlippenfisteln in einer Sippe zugleich mit einer L(KG)-Spalte oder aber auch mit einer isolierten Gaumenspalte (Stammbaum 2) zusammen auftreten. H-J. SCHMIDT 1970 vermutet auf Grund dieser Tatsache, daß eine gewisse genetische Verwandschaft zwischen beiden Spaltbildungen bestent. Als Bindeglied werden die Unterlippenfisteln angenommen. Die spaltauslösenden Gene sollen sehr dicht in den Chromosomen aneinandergelagert sein, oder aber untereinander eine gewisse Möglichkeit des Austausches haben. Das Demarquay-

Stammbaum II



Richet-Syndrom wird im Unterschied zu den Spaltbildungen des Gesichtes ohne kombinierte Fehlbildungen nach einem monogenen Erbmodus vererbt.

Tabelle II

		Verteilung der Spalttypen auf die Verwandtschaft		
Spalttyp des Probanden	Anzahl der Fälle	L-K-G-Sp.	L-Sp.	isolierte G-Sp.
L-K-G-Sp.	464	166	107	23
L-Sp.	160	32	31	5
isolierte G-Sp.	181	16	6	51

kombinierte Daten von FRASER 1955 und FOGH-ANDERSEN 1942

Doch gibt es auch Stimmen, welche aufgrund des gleichzeitigen Auftretens beider Spaltformen in einer Familie die Hypothese der ätiologischen Eigenständigkeit von L(KG)-Spalten und isolierten Gaumenspalten anzweifeln bzw. an dessen Stelle die Hypothese von einem genetischen System für alle Spaltbildungen des Gesichtes setzen. CHABORA und HAROWITZ 1974 haben die Stammbäume von 4 großen epidemiologischen Untersuchungen (FOGH-ANDERSEN 1942, RANK 1960, DRILLIEN 1966 und MØLLER 1973) auf gleichzeitiges Vorkommen von L(KG)-Spalten und isolierten Gaumenspalten in einer Sippe untersucht. Dabei stellten sie fest, daß unter den 701 Stammbäumen mit L(KG)-Spalten in 76 Fällen auch isolierte Gaumenspalten auftraten und unter den 316 Stammbäumen mit isolierten Gaumenspalten 71 Fälle von L(KG)-Spalten zu finden waren. Während Fogh-Andersen 1942 diese Erschei-

nung für zufällig hielt, vermuten Chabora und Harowitz 1974, daß alle Spaltbildungen eine gemeinsame genetische Basis haben und erklären das Überwiegen einer Spaltform in einer Familie mit gleichen oder ähnlichen exogenen Faktoren, die während der Schwangerschaft auf die Frucht eingewirkt haben.

V. Die Genetik von L(KG)-Spalten und isolierten Gaumenspalten

Bei den Spaltbildungen des Gesichtes handelt es sich weitgehend um eine erbliche Mißbildung. Dies wird durch die Feststellung erhärtet, daß für die Nachkommen eines Spaltpatienten das Risiko auch von einer Spaltbildung betroffen zu werden höher ist, als für die Nachkommen von Gesunden. Derartige familiäre Leiden lassen sich nach ihrer Entstehungsursache in 3 Hauptgruppen einteilen (Tabelle III).

1.) Familiäre Anomalien, die ihre Ursachen in einer chromosomen Anomalie haben.

2.) Familiäre Leiden, die nach einem einfachen monogenen (dominant, rezessiv, geschlechtsgebunden rezessiv) Erbgang und somit strikt nach den Mendelschen Gesetzen vererbt werden.

3.) Familiäre Leiden, die weder der 1. noch der 2. Gruppe zugeordnet werden können.

Bei dem Versuch, die Spaltbildungen des Gesichtes in eine der drei Gruppen einzuordnen, ergibt sich folgendes Bild:

1.) Eine Chromosomenanomalie konnte weder bei den L(KG)-Spalten noch bei den isolierten Gaumenspalten festgestellt werden, es sei denn, sie sind Bestandteil eines Syndroms, für welches eine Chromosomenanomalie typisch ist (SURINA 1968, JACKSON 1966, SUBRT 1966).

Tabelle III

Erbmodus	Abnormer[1] Genotyp	Eltern[2]	Risiko für[3] das nächste Kind	Beispiel
monogener Erbgang				
antosonal dominant	$\overset{*}{a}$ a	$\overset{*}{a}a \cdot aa$	50%	Achondroplasie
rezessiv	$\overset{*}{a}\overset{*}{a}$	$\overset{*}{a}a \cdot \overset{*}{a}a$	25%	Phenylketonurie
geschlechtsgebunden rezessiv	x^{*} (♂)	$xx \cdot \overset{*}{x}x$ (♀)	25%	Hämophilie
Chromosomen-anomalie				
geschlechts-chromosome	x0	normal	gering erhöt	Turner Syndrom
	xxy	normal	"	Klinefelter-Syndrom
Antosome	Trisomie	normal	"	Down-Syndrom

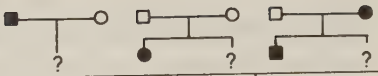
zitiert nach CURNOW 1975

2.) Würden Spaltbildungen des Gesichtes nach den Gesetzen eines monogenen Erbganges auftreten, so wäre das Risiko einer Fehlbildung für Kinder, wenn schon ein Elternteil Spaltträger ist, sehr hoch einzuschätzen. Für einen einfach dominanten Erbgang z.B. beträgt das Risiko 50%. Untersuchungen bei L-K-G-Spalten bzw. isolierten Gaumenspalten zeigen jedoch, daß bei der obengenannten Konstellation das Risiko durchschnittlich zwischen 3% und 4% liegt (Tab. IV).

3.) Wenn zwei gesunde Eltern bereits ein Kind mit einer Mißbildung haben, so liegt das Risiko für das nachgeborene Kind im Falle eines dominanten Erbganges bei 0% und im Falle eines rezessiven Erbganges bei 25%. Doch liegt das empirisch festgestellte Risiko bei Gesichtsspalten nur bei ca. 4% (Tab. IV, Spalte 3). Für den Fall, daß ein Elternteil und ein Kind bereits betroffen sind, liegt das Risiko - einem einfach dominanten Erbgang vorausgesetzt - bei 50% für das nachfolgende Kind. Handelt es sich bei der Mißbildung aber nur um eine L(KG)-Spalte oder isolierte Gaumenspalte, so liegt das Risiko für das nachfolgende Kind mit ca. 15% zwar weit höher, als in den oben beschriebenen Fällen, doch bleibt es hinter dem eines monogenen Erbganges deutlich zurück. Ganz selten sind für einzelne Familien auch einmal ein dominanter (Dronamraju 1971) rezessiver (Hanhard 1973) oder geschlechtsgebundener (Lowry 1970/71) Erbgang mit den entsprechenden Risikoziffern beschrieben worden.

4.) Aus dem Gesagten folgt, daß die Spaltbildungen nicht eindeutig einer der ersten beiden Gruppen zugeordnet werden können (vergl. Abb. 1). Fogh-Andersen 1942 vermutete deswegen, daß die isolierten Gaumenspalten dominant, jedoch mit stark verminderter Penetranz vererbt werden, während der Erbgang der L(KG)-Spalten von einem Gen mit variabler Penetranz, welches sich je nach dem genetischen Hintergrund einmal rezessiv und zum anderen auch dominant verhalten kann, bestimmt wird.

Tabelle IV



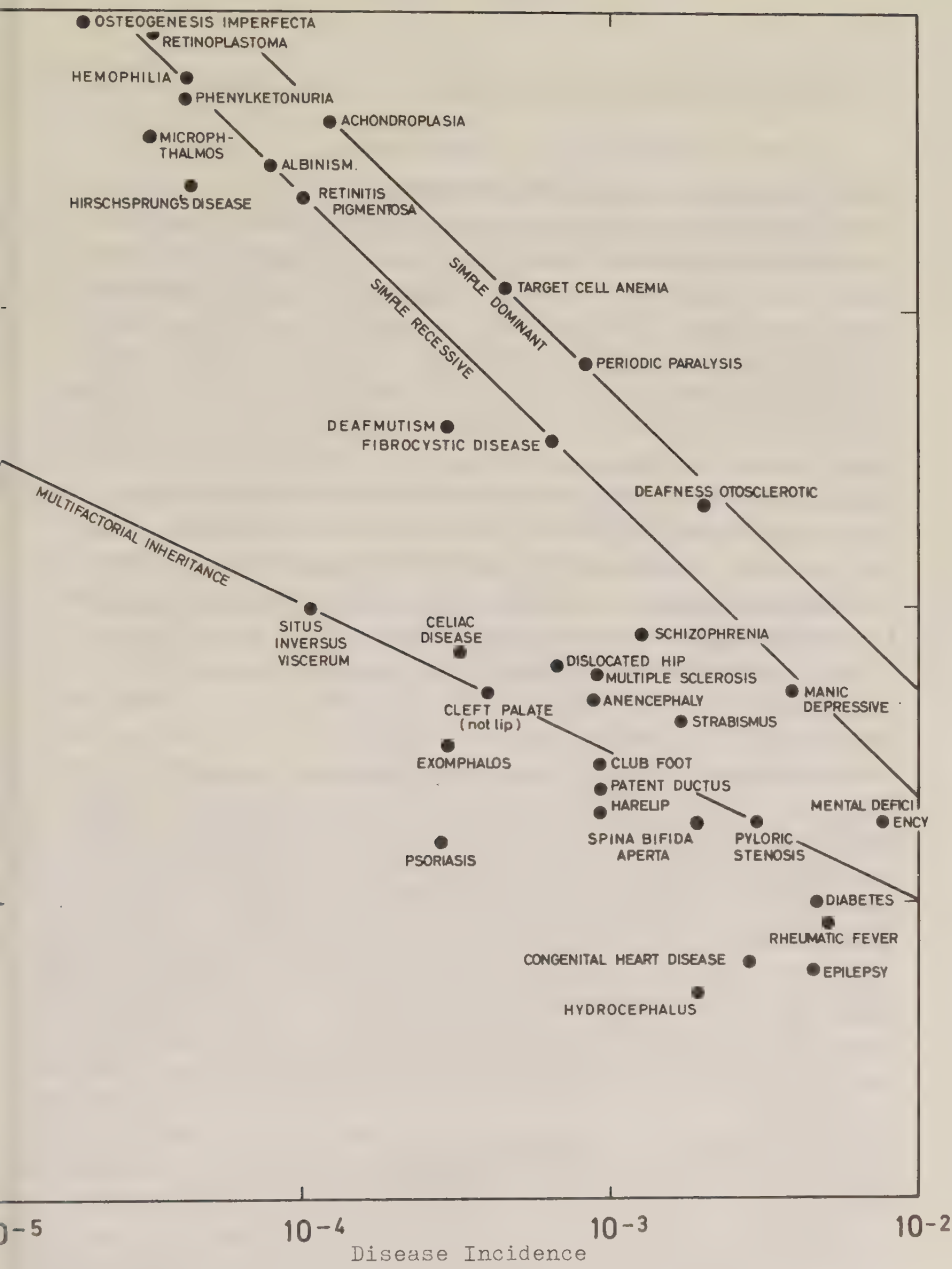
Dominant	50 %	< 50 %	50 %
Rezessiv	/	25 %	50 %
Fogh-Andersen 1942			
L ± K - G - Spalten	2,0 %	4,4 %	14,0 %
isolierte Gaumenspalten	7,0 %	1,8 %	17,0 %
Curtis 1961			
L ± K - G - Spalten	4,0 %	3,7 %	19,0 %
isolierte Gaumenspalten	5,8 %	2,5 %	14,3 %
Woolf 1964			
L ± K - G - Spalten	2,0 %	4,6 %	6-15 %
isolierte Gaumenspalten	1,5 %	2,6 %	%

Recurrence of cleft lip and palate in families with one previonsly affected nember.

zitiert n. Bixler 1975

Heute ist man weitgehend der Auffassung, daß die Vererbung von L(KG)-Spalten und isolierten Gaumenspalten eine multifaktorielle Basis hat. (FRASER 1970, ARCE 1970, WOOLF 1963, ROBERTS 1964, CARTER 1969, FALCONER 1965/67, BEAR 1976, BIXLER 1975, WOOLF 1971, STONOVAR 1976, POOLE 1976, WOOLF 1974, JÖRGENSEN 1967/69, GABKA 1976.). Dies bedeutet, daß die Gesichtsspalten nicht nur durch einen Faktor, wie z.B. ein abnormes Gen, sondern durch eine Vielzahl sich gegenseitig beeinflußender Faktoren (multiple Gene u. exogene Faktoren) hervorgerufen werden können.

Abb. 1



IG. 1. Relation between disease incidence and relativ incidence in ibs of affected individuals for a number of diseases. The lines in- icate the expected relationships for simple dominant, simple re- essive and Edwards' (1963) approximation to multifactorial inheri- ance (from Newcombe 1964).

VI. Das multifaktorielle Modell

a quasikontinuierliche Variation

Viele Mißbildungen, die ihre Entstehung einem multifaktoriellen Geschehen verdanken, zeigen in ihrer Ausbildung eine "quasikontinuierliche" oder auch "semikontinuierliche" Variation. Über eine derartige Variation einer Mißbildungsprägung berichtete Hans GRÜNEBERG 1952. Er stellte bei seinen Versuchen über erbliche Veränderungen am Mäuseskelett fest, daß verschiedene Größen wie z.B. das foramen acetabuli perforans in ihrer Form bei den verschiedenen Kreuzungsversuchen eine große Variationsbreite aufweisen. Charakteristisch sind die Verhältnisse am 3. Molaren zweier bestimmter Mäusestämme. Beim Mäusestamm 57 BI ist der 3. Molar immer vorhanden, während er beim Mäusestamm CBA fehlt. Die Unterscheidung zwischen normal und abnormal ist also scharf und kann als diskontinuierlich bezeichnet werden. Bei Kreuzungsversuchen zwischen diesen beiden Stämmen stellte sich heraus, daß die beiden diskontinuierlichen Erscheinungen ihren Ursprung in einer kontinuierlichen Variablen, nämlich der Größe des 3. Molaren bzw. seines Rudiments haben. Grüneberg vermutete als genetische Basis einer solchen kontinuierlichen Variablen multiple Gene mit additiver Wirkung. Der Diskontinuität der beiden Phänotypen liegt demnach eine kontinuierliche Variable zugrunde, nämlich der Größe des 3. Molaren. Für Erscheinungen dieser Art prägte Hans Grüneberg den Begriff der "quasi-kontinuierlichen" Variation. Diese Variation kann grundsätzlich verschiedener Natur sein. Wenn die kontinuierliche Variable 21,22,23,24,25,26,27, einen kritischen Wert von 23 erreicht hat, tritt parallel zu ihr die "quasi-kontinuierliche" Variable in Erscheinung. Diese kann:

1. selbst graduellen Charakter haben,
2. an einem bestimmten Punkt angelangt satuiert sein,
3. oder aber überhaupt keine Abstufung in ihrer Erscheinung zeigen

21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30

1.) 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7,
2.) 1, 2, 3, 4, 4, 4, 4, 4
3.) 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1,

23 wäre dann in der kontinuierlichen Ausprägung der kritische Wert, hinter dem ein Individuum die Mißbildung zeigt. Die wichtigsten Charakteristika einer quasikontinuierlich ausgeprägten Fehlbildung formulierte Grüneberg wie folgt:

1.) Bei einer quasikontinuierlichen Ausprägung einer Mißbildung, welche selbst eine graduelle Abstufung zeigt, sollte man eine gewisse Wechselwirkung zwischen Penetranz und Expressivität erwarten.

2.) Die quasikontinuierliche Ausprägung einer Fehlbildung ist nicht allein von einem polygenetischen Hintergrund, sondern auch von exogenen Faktoren abhängig.

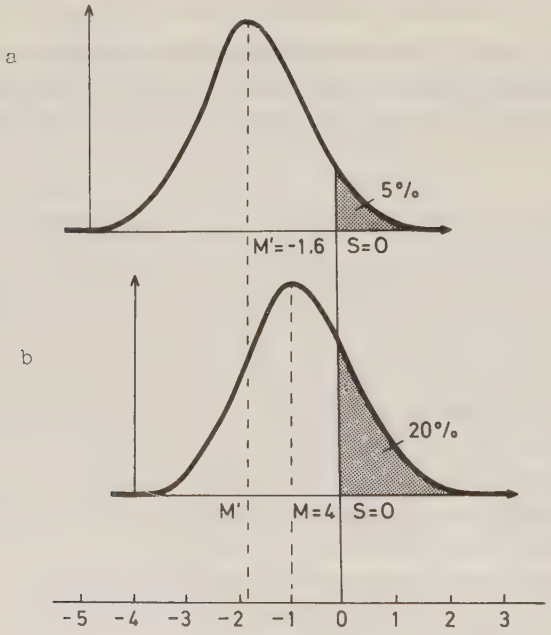
3.) "Kontinuierliche" Variablen können von generellen genetischen Effekten wie z.B. dem Geschlecht abhängig sein, bzw. durch diese beeinflußt werden.

b Das Falconer Modell der multifaktoriellen Vererbung

FALCONER 1965 legt der Ausbildung eines quasikontinuierlichen Merkmals bzw. Mißbildung eine eindimensionale Menge zugrunde, die ebenfalls eine kontinuierliche Abstufung zeigt, er nennt diese Menge "liability = Disposition". Diese "Disposition" ist die Summe aller endogenen und exogenen Faktoren, welche für die Manifestation einer Mißbildung verantwortlich sind. Die genetische Komponente der "Disposition" führt zu den Wechselwirkungen innerhalb der Verwandtschaft eines von der Mißbildung Betroffenen. Trägt man die "Disposition" gegen die Bevölkerungszahl in ein Koordinatensystem ein, so ergibt sich annähernd das Bild einer eingipfligen Kauss'schen Verteilungskurve (Abb. 2).
Der Punkt auf der Skala der "Disposition", hinter dem alle von der Mißbildung sichtbar betroffen sind und vor dem alle normal sind, nennt Falconer "Threshold ≙ Schwelle ≙ Schwellen-

wert", mit dem Wert S=0 (vergl. Abb. 2). Da die "Disposition" in der Gesamtbevölkerung kontinuierlich verteilt ist, kann man theoretisch verschiedene Grade der Normalität wie auch verschiedene Grade der Abnormität unterscheiden. Will man zwei Bevölkerungsgruppen miteinander vergleichen, so muß man voraussetzen, daß in beiden die "Disposition" gleich verteilt ist. Bei der Abb. 2 b ist der Mittelwert der "Disposition" M mit 20% Mißbildungen höher (M-1) als bei der Abb. 2 a mit einem Mißbildungsanteil von 5% (M = 1,6). Die obere Abbildung könnte die Verteilung der "Disposition" in der Bevölkerung widerspiegeln und die untere (Abb. 2 b) die in der Sippe eines Probanden.

Abb. 2



1. Frequenz und Verwandtschaftsgrad

Laut CARTER 1969 haben bei einer multifaktoriellen Vererbung Verwandte 1. Grades der Indexpatienten eine Verteilungskurve deren Mittelwert annähernd halb so groß ist ($\frac{x}{2}$), wie die Strecke (x) zwischen dem Mittelwert der Allgemeinbevölkerung und dem Mittelwert der Indexpatienten (vergl. Abb. 3). Verwandte 2. Grades hätten dann einen Mittelwert $\frac{1}{2}$ der Strecke (x) zwischen dem Mittelwert der Allgemeinbevölkerung und dem Mittelwert der Indexpatienten. Bei 1/8 der oben genannten Strecke läge dann der Mittelwert der Verwandten 3. Grades (Abb. 3). Nimmt man an, daß unter 1000 einer von Mißbildung betroffen ist, so beträgt die Manifestationsrate für Verwandte 1. Grades das 30fache, für Verwandte 2. Grades das 8fache und für Verwandte 3. Grades das 3fache der Frequenz in der Bevölkerung (Carter 1969). Dies entspricht in etwa den tatsächlichen Verhältnissen bei L(KG)-Spalten, jedoch nicht bei den isolierten Gaumenspalten (ua. DRONAMRAJY 1971, WOOLF 1963, FOGH-ANDERSEN 1942, FRASER 1954, FUJINO 1967) Tabelle V.

Abb. 3

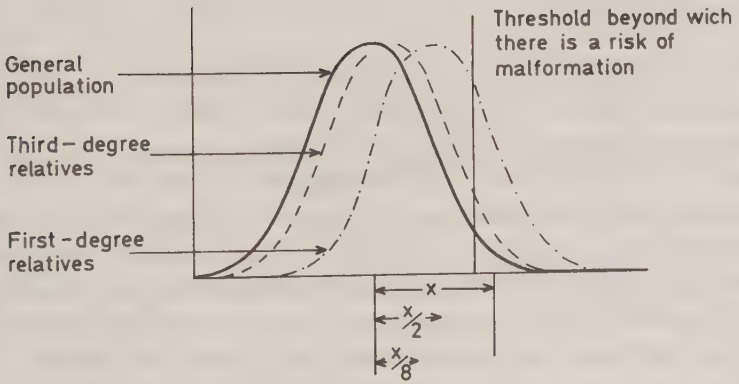


Tabelle V

	L(KG)-Spalten		
Autor	Verwandte 1. Grades	Verwandte 2. Grades	Verwandte 3. Grades
Carter 1969	x 40	x 7	x 3
Czeisel 1972	x 47	x 7	x 3
Bathia 1972	x 40	x 7	x 3
Bear 1976	x 21	x 6	x 4
Woolf 1971	x 33	x 5	x 3

	isolierte Gaumenspalten		
Autor	Verwandte 1. Grades	Verwandte 2. Grades	Verwandte 3. Grades
Czeisel 1972	x 92	x 15	x 18
Bear 1976	x 30	x 5	x 9

Auf der anderen Seite muß das Risiko für ein Kind von einer Spaltbildung betroffen zu werden größer werden, je näher in der Verwandtschaft schon eine Spaltbildung vorgekommen ist. WOOLF 1971 stellte fest, daß die Manifestationsrate bei Geschwistern von Spaltpatienten ohne positive Familienanamnese 2,24 % beträgt. Dieser Wert steigt auf 3,69 %, wenn ein Verwandter 5. Grades betroffen ist. Hat ein Verwandter 3. Grades schon eine L(KG)-Spalte gehabt, so beträgt das Risiko 6,91 %. Trat die Spaltbildung schon einmal bei einem Verwandten

2. Grades auf, so sind 9,91% der Geschwister betroffen. 15,5% beträgt der Wert, wenn ein Elternteil von einer Gesichtsspalte betroffen ist. Dies bedeutet, daß ein Indexpatient mit einem Spaltträger in der näheren Verwandtschaft auf der Skala der "Disposition" einen höheren Wert erreicht, als ein Indexpatient mit einem Spaltträger in der entfernteren Verwandtschaft oder ohne Familienanamnese.

2. Die Erblichkeit bei verschiedenen Familienanamnesen

Wenn Eltern bereits ein Spaltkind haben, so besitzen sie mehr Gene für eine Spaltbildung als der Durchschnitt der Bevölkerung, d.h. sie werden auf der Dispositions-Skala irgendwo zwischen dem Mittelwert und dem Schwellenwert liegen. Demzufolge ist auch das Risiko einer Spaltbildung für das nachgeborene Kind höher als für ein Kind deren Eltern gesund sind. Wenn dann noch ein weiteres Kind mit einer Spalte geboren wird, so kann man annehmen, daß die Eltern auf der Dispositions-Skala noch näher am Schwellenwert liegen. Das Risiko für das nachfolgende Kind wird also noch höher zu veranschlagen sein, als es schon nach dem ersten betroffenen Kind war. Bei den L(KG)-Spalten steigt das Risiko für die Nachgeborenen ebenfalls mit einer Spaltbildung behaftet zu sein von ca. 4% nach einem betroffenen Kind, auf ca. 9% nach zwei betroffenen Kindern (CURTIS 1961). Demgegenüber bleibt das Risiko bei monogenen Erbgängen immer gleich, unabhängig davon, ob schon andere Familienangehörige von der Mißbildung betroffen sind, oder nicht.

3. Erblichkeit und Schweregrad der Mißbildung

Bei einem stärkeren Mißbildungsgrad erwartet man, daß ihm eine höhere "Disposition" zugrunde liegt als einem leichteren. Demzufolge läge einer doppelseitigen Spaltbildung eine höhere Disposition zugrunde als einer einseitigen. Die Erblichkeit der doppelseitigen L-K-G-Spalte wäre dann höher zu veranschlagen, als die der einseitigen Lippenspalten. Diese Forderung scheint im Fall der L(KG)-Spalten erfüllt zu sein. (Siehe Tab.

I oder VI). Ähnlich steigt auch das Risiko für Geschwister mit dem Schweregrad der Mißbildung des Probanden (Tab. VI). Ähnliche Ergebnisse erzielten CZEISEL 1972, WOOLF 1971, BETHMANN 1976 u.a. Einen Zusammenhang zwischen Schweregrad der Spaltbildung und ihrer Erblichkeit konnte BEAR 1976 im Gegensatz dazu nicht feststellen.

Tabelle VI

Spalttyp des Probanden	Anzahl der Geschwister	Anzahl der Betroffenen	%
doppels. LKG-Spalte	658	37	5,62 %
einseitige LKG-Spalte	1696	70	4,13 %
Lippenspalte	797	21	2,63 %

zitiert nach FRASER 1970

4. Erblichkeit und Geschlecht

Von L(KG)-Spalten sind mehr Männer als Frauen betroffen. Dies bedeutet bei Anwendung des Falconer Modells, daß Frauen einen geringeren Mittelwert auf der Skala der "Disposition" haben als Männer. Eine Frau benötigt demnach eine höhere Disposition zur Manifestation einer L(KG)-Spalte als ein Mann (vergl. Abb. 2 a und b). Da die Disposition vererbt wird, kann man eine höhere Frequenz von L(KG)-Spalten unter den Angehörigen eines weiblichen Probanden erwarten, als bei einem männlichen Probanden. Umgekehrte Verhältnisse treffen für die isolierten Gaumenspalten zu (Tab. VII). Demgegenüber konnten BIXLER 1971, BEAR 1976 keinen Einfluß des Geschlechtes auf die Erblichkeit feststellen.

Tabelle VII

Geschlecht des Probanden	L(KG)-Spalten: Anzahl der Geschwister	L(KG)-Spalten: Davon mit einer Spalte behaftet	isolierte Gaumenspalte: Anzahl	isolierte Gaumenspalte: %
♂	1.908	3,9%	96	6,2%
♀	1.008	5,0%	239	2,3%

zitiert nach FRASER 1970

5. Konsanguinität

Ein Zusammenhang zwischen einem rezessiv vererbten Leiden und Verwandten-Ehen ist bekannt. Ebenso könnte man vermuten, daß Konsanguinität gehäuft bei Eltern von Spaltpatienten auftritt. SCHULL 1965, SUTTER 1954 und SLATIS 1958 konnten im Gegensatz zu CZEISEL 1972 und SCHRÖDER 1935 kein vermehrtes Vorkommen von Blutsverwandtschaft feststellen.

VII. Zwillinge

Zwillingsuntersuchungen ergaben für eineiige Zwillinge (EZ) eine höhere Konkordanzrate als für zweieiige Zwillinge (ZZ). (Tab. VIII). Diese Ergebnisse lassen folgenden Schluß ziehen:

1.) Die Tatsache, daß die Konkordanzrate bei EZ geringer als 100% ist, läßt die Mitwirkung nicht nur genetischer Faktoren für die Manifestation von Gesichtsspalten sicher erscheinen.
2.) Die unterschiedliche Konkordanzrate für EZ und ZZ spricht für einen starken genetischen Faktor, der für die Auslösung von Gesichtsspalten verantwortlich ist.

Tabelle VIII

CONCORDANCE RATES (%) IN CO-TWINS OF PROBANDS WITH CL(P) OR CP (SUMMARIZED BY GORLIN)

	CL(P)		CP	
	N	Concordance (%)	N	Concordance (%)
MZ.....	53	37.7	17	23.5
DZ.....	86	8.1	20	10.0

NOTE.-CP=isolated cleft of the secondary palate,
CL=isolated cleft of the primary palate and/or lip,
CLP=CL with an associated CP,
CL(P)=CL and CLP considered together.

zitiert nach FRASER 1970

VIII Syndrome

Ca. 15% der Spaltbildungen des Gesichtes treten im Rahmen eines der über 140 bisher bekannt gewordenen Syndrome auf. Ca. 60% von diesen sind erblich (autosomaldominant, autosomal rezessiv, geschlechtsgebunden rezessiv, oder nicht erblich) (FRASER 1970). Einige der nicht erblichen Syndrome beruhen auf Chromosomenanomalie (D. Trisomie, E. Trisomie, XXXX Y Syndrom). Tabelle IX gibt einen Überblick über die heute bekannten Syndrome mit Gesichtsspalten.

Tabelle IX

Syndrome, bei denen Spaltbildungen beobachtet wurden. (Basierend auf GORLIN, R.J. et al. Birth Defects. 1971; Erw. von HILLIG, U., W. SCHWECKENDIEK)

Autosomal Dominant Syndromes With
Cleft Lip-(Palate) Or Palate

a	LK(G)-Spalten	G-Spalten
1. Cleft lip-palate or palate and fistulas or pits of the lower lip (Demarque-Richet-Syndrom)	+ +	+ +
2. Cleft lip-palate or palate congenital filiforme fusion of the eyelids (Ankyloblepharon Filiforme Adnatum)	+	+
3. Cleft lip-palate or palate and enlarged parietal foramina	+	+
4. Cleft palate, retinal detachment and degeneration, myopia (Cervenka Syndrome)	-	+
5. Cleft palate, retinal detachment and joint hypermobility (reduced penetrance)	-	+
6. Cleft palate in retinoblastoma, reduced penetrance	-	+
7. Cleft palate in Acrocephalosyndactyly Syndrome (Apert Syndrome)	-	+ +
8. Cleft palate with short stature, large ears and small head size	-	+
9. Cleft lip-palate or palate with dystopia canthorum, broad nasal root, synophtys, heterochromia irides and deafness (Waardenburg-Syndrome)	+ +	+ +
10. Cleft palate in mandibulofacial dysostosis (Treacher-Collins or Franceschetti-Zwahlen-Klein-Syndrome)	-	+ +

	LK(G)-Spalten	G-Spalten
11. Cleft palate anterior with seizures, incomplete median oral cleft, camptodactyly (W. Syndrome)	-	+
12. Cleft lip-palate, hypohidrosis, hypotrichosis, Hypodontia and dystrophic, nails (hereogeneity) Congenital Ectodermal Dysplasia)	+ +	-
13. Cleft lip-palate or palate and multiple neoid basal cell carcinoma	+	+
14. Cleft lip-palate or palate and congenital neuroblastoma	+	+
15. Cleft palate in total or partial aplasia of the clavicies, short distal phalanges, hypoplastic nails (Cleidocranial Dysplasia)	-	+
16. Cleft lip-palate or palate with hypoplasia of digits, syndactyly, clubfoot, genitourinary animalies in Popliteal Pterygia Syndrome	+	+
17. Cleft palate in myopia, mar fanoid habitus, joint pain and stiffness (Hereditary Progressive Arthro-ophthalmopathy, Strickler-Syndrome)	-	+
18. Cleft palate in arachnodactyly and congenital mesodermal dystrophy (Marfan Syndrome)	-	+ +
19. Cleft palate, camptodactyly and clubfoot	-	+
20. Cleft lip-palate, ectrodactyly, ectodermal dysplasiy with severe keraitis, heterogeneity (EEC Syndrome)	-	+
21. Cleft lip-palate and lobsterclaw deformities of hands and feet, partial noncanalization of the lacrimal duct; heterogeneity	+	-
22. Cleft palate in congenital spondyloepiphyseal dysplasia with dwarfism, clubfoot and myopia	-	+

	LK(G)-Spalten	G-Spalten
23. Cleft palate with dwarfism, spinal deformities epiphyseal dysplasia, joint contractures, myopia and retinal detachment; sometimes X-linked (Kniest-Disease)	-	+
24. Cleft palate with multiple adhesions bet ween the free borders of the palate and lateral oth the tongue and the floor of the mouth (Cleft Palate Lateral Synechia Syndrome, CPIS Syndrome)	-	+ +
25. Cleft palate in Aglossia-Adactylia Syndrome	-	+

Autosomal Recessive Syndromes With
Cleft Lip-Palate Or Palate

b	LK(G)-Spalten	G-Spalten
1. Cleft lip-palate, tetraphocomelia and penile or clitoral enlargement (Roberts Syndrome, Appelt-Gerken-Lenz Syndrome)	+	-
2. Cleft lip-palate and Pseudothalidomide or SC Phocomelia Syndrome	+	-
3. Cleft palate with faulty segmentation of the vertebral column and other anomalies (Klippel-Feil Syndrome; genetic pattern uncertain, in few cases autosomal dominant	-	+ +
4. Cleft palate with disproportionate of stature, flat face, cataract, ichthysosiform skin change, joint contractures (Chondrodysplasia punctata; rhisometic type)	-	+
5. Cleft palate with flat nasal bridge, multiple joint dislocations, cleb foot (Larsen Syndrome)	-	+

	LK(G)-Spalten	G-Spalten
6. Cleft palate with dwarfism, short extremities joint contractures, low-set hypermobile thumbs club foot malformed pinnae (Diastrophic Dwarfism)	-	+
7. Cleft palate, multiple pterygia (Neck, axilia, fingers, antecubital, popiteal and intercrural areas) kyphoscoliosis, growth retardation (Pterygium-Syndrome)	-	+
8. Cleft lip-palate or palate with occipital encephalocele, cleft epiglottis, polycystic kidney, liver and pankreas (Meckel-Syndrome)	+	+
9. Cleft lip-palate or palate with cryptophthalmos absent or malformed lactimal duct, ear malformations, genitourinary anomalies (Cryptophthalmia Syndrome)	+	+
10. Cleft lip-palate and ocular hypertelorism, microtia and other anomalies (HMC Syndrome)	+ +	-
11. Cleft lip-palate, tetramelic deficiencies, deformed pinna and actodermal dysplasia	+ +	-
12. Cleft-palate, bilateral deafness by stapes fixation and oligodontia	-	+
13. Cleft palate (absent soft palate and uvula) glossoptosis and mental retardation, rib, gap defects (Cerebrocostomandibular Syndrome, CCM Syndrome)	-	+
14. Cleft palate with dwarfism, postaxial polydactyly, dental anomalies, short upper lip with multiple frenula to alveolar ridge (Chondroectodermal Dysplasia, Ellis-van-Creveld Syndrome)	-	+
15. Cleft palate with clefts and fibroma of the tongue, multiple hypertrophied labial frenula, irregularly inserted teeth and polydactyly (Oro-Facio-digital Syndrome II, Mohr Syndrome)	-	+

	LK(G)-Spalten	G-Spalten
16. Cleft lip-palate or palate in hemifacial hypoplasia, mandibula hypoplasia, macrostomia, microtia, supernumerary ear tags. epibulbar dermoids, lid coloboma, vertebral anomalies (Sporadic and heterogeneity) (Oculoauriculocertebral Dysplasia, Goldenhar Syndrome)	+	+
17. Cleft palate with dwarfism, severe respiratory distress, multiple skeletal and other anomalies, early death (Campomelic Syndrome; sporadic cases are possible)	-	+
18. Cleft lip-palate with mental retardation and Fetal-face Syndrome	+	-
19. Cleft palate with bilateral absence of the 5th rays in both hands and feet, hypoplasia ulnae, malformed ears and eyelids and mental retardation	-	+
20. Cleft lip-palate with abnormal thumbs and microcephaly	+	-
21. Cleft palate and new chondrodysplasia (resembles achondroplasia)	-	+
22. Cleft palate in microcephaly, hypotonia, incomplete development of the male genitalia, ptosis of eyelids (Smith-Lemli-Opiz-Syndrome)	-	+

X-Linked Syndromes With Cleft
Lip-Palate Or Palate

c	LK(G)-Spalten	G-Spalten
1. Cleft palate in frontal bossing, ocular hypertelorism, broad nasal root, small mouth, thumbs and great toes spatulate and short (either X-Linked with intermediate expression in female heterecygotes or autosomal dominant with sex difference in expression) (Otopalato-digital Syndrom)	-	+
2. Cleft palate in multiple atypical, hyperplastic buccal frenula, bifurcated tongue median cleft of the upper lip, ankyloglossia, hypodontia of the nasal alae and various anomalies of the hands and feet such as brachydactyly (X-linked dominante with letality in male (Orofaciodigital Syndrome I. Papillon-Leage Psaume Syndrome)	+ +	-
3. Cleft uvula, familial nephrosis, deafness, congenital urinary tract and digital anomalies (probably X-linked recessiv)	-	-
4. Cleft palate, micro, micrognathia, talipes equinovarus, atrial systal defect and persistence of left superior vena cava (X-linked-recessiv)	-	+
5. Cleft palate with hypertelorism and median frontal prominence	-	+

Various Chromosome Aberrations
With Cleft Lip Palate Or Palate

d	LK(G)-Spalten	G-Spalten
I. Trisomies		
1. Group C. e.g.9	47.XX or XY + 9	
2. Group D. e.g.13 (Pätau Syndrome)	47.XX or XY +13	
3. 16	47.XY + 16	
4. 18 (Edwards Syndrome)	47.XX or XY +18	
5. 21 (Down Syndrome) plus mosaics	47.XX or XY +21	
II. Partial Trisomies		
1. 1q	46.XY + 1q2 or 3-ter	
2. 3p or q	46.XX + 3p or q	
3. 8q	46.XX + 8q21-ter	
4. 10p	46.XX + 10p11-ter	
5. 11p	46.XX + 11p12-14by t (12q13q)	
6. 13q	46.XY + 13q	
7. 9p; 11q	47.XY + t(9p;11q)	
8. 18p;20	47.XY + t(18p;20p)	
III. Partial Tetrasomie		
-. 9p	46.XX/47.XX + i(9p)	
IV. Monosomy		
-. Monosomy G	45.XX or XY - 21	
V. Deletions		
1. 4p- (Wolf-Hirschhorn Syndrome)	46.XX or XY 4p-	
2. 5p- (Cri-du-chat or Lejeune Syndrome)	46.XX or XY 5p-	
3. 14q-	46.XX or XY 14q-	
4. Dp-	46.XX or XY Dp-	
5. 13q-in retinoblastoma	46.XX 13q	
6. 18p-, de Grouchy Syndrome I	46.XX or XY 18p-	

		LK(G)-Spalten	G-Spalten
7.	18q-, de Grouchy Syndrome II	46.XX or XY 18q-	
8.	6p-, 19p-?	46.XX/45.-6.-19.+ t (16,19)	
9.	18 Ring Chromosome	46.XY r (18)	
10.	13 Ring Chromosome	46.XY r (13)	
VI.	XXXXY Syndrome	49.XXXXY	
VII.	Supernumerary Chromosome		
1.	Supernumerary G-sized Fragment	47.XY +G-sized Fragment	
2.	Supernumerary Small Ring Chromosome	47.XY + r	
VIII.	Triploidy	69-XXY or XYY	

Nongenetic Syndromes With
Cleft Lip-Palate Or Palate

e		LK(G)-Spalten	G-Spalten
1.	Cleft palate, micrognathia, glossoptosis (rare familial occurence) (Robin Syndrome)	-	+ +
2.	Cleft lip-palate and cleft larynx	+	-
3.	Cleft lip-palate and laryngeal web	+	-
4.	Cleft lip-palate or palate in thoracopagus twins	+	+
5.	Cleft lip-palate and congenital ring constructions (Streesters'Band) or amputations	+	-
6.	Cleft lip-palate or palate and forearm bone aplasia, sometimes with heart malformation	+	+

	IK(G)-Spalten	G-Spalten
7. Cleft lip-palate or palate and congenital heart disease (mostiy atrial and ventriculär septal defects, further pulmonary valvular atresia and septal defect, tetralogy of Fallot, tricuspid, stenosis, coarction of aorta)	+	+
8. Cleft lip-palate or palate and anencephaly, protruding eyeballs and tongue, hypoplasia of the adrenal glands and gonads	+	+
9. Cleft palate and characteristic facies, severe mental retardation, generalized hirsutism. anomalies of the limbs (Brachmann-de Lange Syndrome)	-	+
10. Cleft palate in glossopalatine ankylosis, microglossia, hypodontia and anomalies of the extremities (Ankyloglossum Superius Syndrome)	-	+
11. Cleft palate in generalized adhesion of the tongue and the lower gingiva, hypodontia, hand and foot alterations (a form of Ankyloglossum Inferiorus Syndrome)	-	+
12. Cleft lip-palate and lateral probiscis with unilateral (ipsilateral) absence of the nose or normal nose, unilateral arhinencephaly	+	-
13. Cleft lip-palate or palate and encephalocele	+	-
14. Cleft lip-palate or palate and premaxillary agenesis, lack of nasal bones, nasal cartilage and philtrum, arhinencephaly, brain malformations in association with normal karyotype, e.g. en de Myer Syndrome	+	+
15. Cleft lip-palate or palate with ocular hypertelorism, broad nasal root, median nasal groove with or without cleft affecting the nose or nose and upper lip, uni-or bilateral clefting of ala nasi (typ I-IV) Frontonasal Dysplasia	+ +	+

	LK(G)-Spalten	G-Spalten
16. Cleft palate and congenital oral teratoma	-	+
17. Cleft palate and persistence of buccopharyngeal membrane (syngnatism)	-	+
18. Cleft palate and oral duplication (double set of the maxillary teeth)	-	+
19. Cleft palate and bilateral femoral dysgenesis (genetic nature is discusse)	-	+
20. Cleft lip-palate and unilateral pulmonic agenesia with ispilateral deformed pinna, pterygium colli, aplasia of the thumb, rib dysplasias and other anomalies	+	-
21. Cleft palate and unilateral Arrhina	-	+

Die auf GORLIN basierende, von HILLIG und SCHWECKENDIEK erweiterte Tabelle, konnte Friedrichs 1976 mit folgenden Syndromen ergänzen.

Zu Abschnitt a: Autosomal Dominant Syndromes With Cleft Lip-(Palate) Or Palate

BBB-Syndrome
Van der Hoeve (Osteogenesis imperfecta cong.)
Ullrich-Feichtiger-Syndrome

Zu Abschnitt b: Autosomal Recessive Syndromes With Cleft Lip-Palate Or Palate

Homocystinurie-
Hertoghe-
Laurence-Moon-Biedl-Bardet-

Zu Abschnitt d: Various Chromosome Aberrations
With Cleft Lip Palate Or Palate

Turner-Syndrome

Zu Abschnitt c: X-Linked Syndromes With Cleft
Lip-Palate Or Palate

Lesch-Nyhan- (X-chromosome recessiv)

Folgende Syndrome sind in diesen auf GORLIN basierenden und von HILLIG und SCHWECKENDIEK erweiterten Tabellen noch nicht genannt.
Die Tabelle X zeigt die Syndrome mit LKG-oder G-Sp. bzw. beiden Spaltbildungen mit den dazugehörigen, noch nicht gesicherten Erbgängen.

(Siehe S. 40)

Tabelle X

	Syndrome	Erbgang	L-K-(G)-Spalten	is. G-Spalten
1)	Albinismus-	a) einfach rezessiv	++	++
		b) rezess. u. unregelmäßig dominant	-	-
		c) einfach dominant	-	-
2)	Arnold-Chiari-	Erbgang unklar	-	-
3)	Autismus-	familiär erblich	++	-
4)	Diamond-Blackfan-	Erbgang unklar	++	-
5)	Dysostosis-acrofacialis (Weyers)	unreglm. dominant	+	-
6)	Dysraphie-	polygen	++	-
7)	Elschnig-	angeb. Mißbildung	+	+
8)	Fèvre-Languepin	wahrschl.autos.domin.	++	-
9)	Fölling-	wahrschl. rezessiv Erbgang	+	+
10)	Francois-	wahrschl. rezessiv. Erbgang	+	-
11)	Gordan-Overstreet	unklar	+	-
12)	Guérin-Stern-	sporadisch, teilw. autos. rezessiv	++	-
13)	Hanhart III-	erbl. Leiden	-	+
14)	Marfan-Madelung	unklar	-	+
15)	Maxillo-nasales	fraglich erbbedingt	+	-
16)	Mende-	erbliches Leiden	+	-
17)	Nielsen-	unklar	-	+
18)	Oligodaktylie	erblich	+	+
19)	Ostrum-Furst	erblich	-	+
20)	Panse-	unklar	+	+
21)	Rieger-	unklar	-	+
22)	Rossi-	fam. erblich	+	+
23)	Rotter-Erb-	angeb. Mißbildung	-	+
24)	Schrumpfnieren	wahrschl. autos.	+	+
25)	Sprengel	fam. erbl. Leiden	-	+
26)	Thrombopenie-cong.	unklar	-	+
27)	Unverricht-	fam. rezess. erbl.	+	-
28)	Uvea-Kolobom-	fam. erbl.	+	+
29)	Weyers-	unglm. dominant	+	-
30)	Wildervanck-	wahrschl. erblich	-	+

++ = Beobachtungen im Krankengut der Klinik Schweckendiek

IX Genetische Beratung

Treten die L(KG)-Spalten und isolierten Gaumenspalten innerhalb eines Syndroms auf, werden sie entsprechend des dafür zutreffenden Erbmodus weitergegeben. Liegt der Spaltbildung eine chromosomale Störung zugrunde, folgt die Vererbung den dafür bekannten Gesetzen. Die Vererbung isoliert auftretender Spaltbildungen kann man nach einem durch FALCONER 1965 entwickelten Verfahren berechnen. Für L-K-G-Spalten ergibt sich demnach eine Erblichkeit von 80 % (siehe Abb. 4). Eine Weiterentwicklung des Falconerverfahrens stellt das von SMITH 1971 aufgestellte R I S K M F - Computerprogramm dar. Dieses dient zur Erstellung der Tabelle XI über die Erblichkeit von L-K-G-Spalten (Bonaiti-Pellie 1974).

Abb. 4

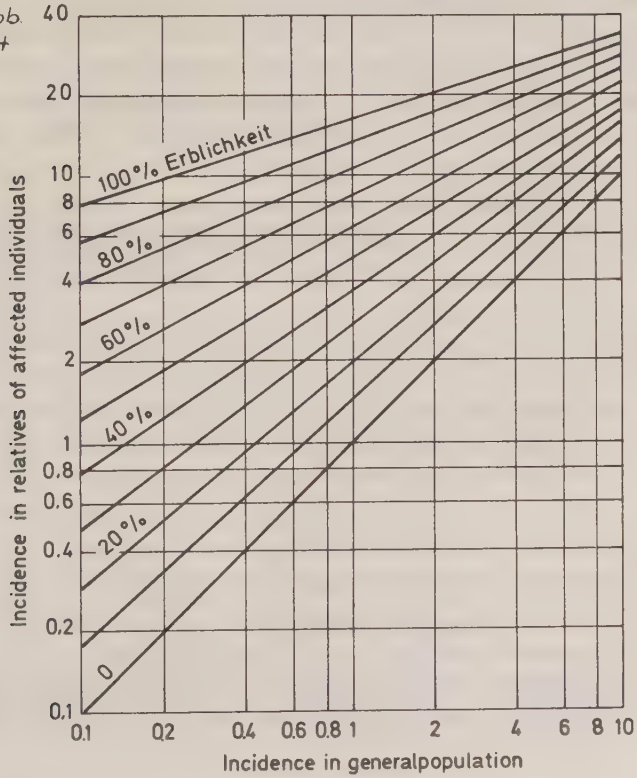


Tabelle XI

RECURRENCE RISKS (%)
FOR MULTIFACTORIAL INHERITANCE
Cleft lip (+or-) cleft palate in England
(CARTER, 1969)

	Neither Affected		Fater Affected		Mother Affected		Both Affected	
	Pat	Mat	Pat	Mat	Pat	Mat	Mat	Pat
No sibs	0.1		3.0		3.5		35.4	
I sib U	0.1		2.8		3.2		32.3	
1 M sib A	2.6		10.0		10.8		40.8	
1 F sib A	3.1		10.9		11.8		41.6	
1 F sib A+1 sib U	2.9		9.8		10.6		38.9	
2 M sibs A	8.1		18.1		18.9		44.4	
1 M+1 F sibs A	8.8		19.1		19.9		45.1	
2 F sibs A	9.5		20.1		20.9		45.7	
2 F sibs A+1 sib U	8.8		18.2		18.9		43.1	
12nd-degrec relative A	0.6	0.7	3.8	12.4	13.6	4.4	40.0	40.0
1 M sib+1 2ndA	5.2	5.3	11.4	21.6	22.8	12.1	44.7	44.2
1 F sib+1 2nd A	5.9	6.1	12.4	22.7	23.9	13.1	45.4	44.9
1 F sib+1 2nd A+1 sib U	5.4	5.6	11.1	20.5	21.6	11.8	42.6	42.1
2 sibs+1 2ndA	13.1	13.3	21.0	29.6	30.3	21.5	48.6	48.0
2 sibs+1 2ndA+1 sib U	11.9	12.2	19.1	27.3	28.1	19.6	45.6	45.1
1 Brd-degrec rel. A	0.3	0.3	3.6	6.4	7.3	4.1	38.7	38.8
1 M sib+13rd A	3.8	3.9	11.0	15.0	16.0	11.7	43.5	43.2
1 F sib+13rd A	4.4	4.5	11.9	16.0	17.1	12.7	44.3	43.9
1 M sib+1pat 2nd+1 3rd A	6.3	7.8	12.3	17.0	27.5	24.4	47.2	47.2
1 M sib+1mat 2nd+1 3rd A	7.9	6.6	23.4	26.4	17.8	12.9	47.0	46.3
1 F sib+1pat 2nd+1 rd A	7.1	8.6	13.3	18.1	28.6	25.6	47.9	47.9
1 F sib+1mat 2nd+1 rd A	8.7	7.4	24.6	27.6	18.9	13.9	47.7	47.0
1 F sib+1 3rdA+1sib U	4.1	4.2	10.7	14.3	15.3	11.4	41.4	41.2
2 sibs+1 3rd A	11.2	11.4	20.5	24.4	25.0	21.1	47.5	47.1
2 sibs+1 3rd A+1 sib U	10.3	10.4	18.6	22.2	22.9	19.2	44.6	44.3
2 sibs+1 pat 2nd+1 3rdA+1 sib U	13.4	15.1	19.9	24.0	31.8	29.5	47.8	47.8
2 sibs+1 mat 2nd + 3rdA+1 sib U	15.2	13.8	28.9	31.0	31.0	24.5	20.3	47.0
Frequenz (%)			Both Sexes 0.10	Males 0.13	Females 0.07			
Correlation between first-degree relatives (%)			42.0	42.0	42.0			

B Darstellung und Auswertung des Krankengutes der Klinik Schweckendiek in genetischer Sicht.

Den Untersuchungen dieser Arbeit liegt das Krankengut der Klinik Schweckendiek in dem Zeitraum von 1938 - 1977 zugrunde. Dabei wurden nur solche Patienten in die Auswertung einbezogen, welche entweder mit einer L(KG)-Spalte oder isolierten Gaumenspalte behaftet waren bzw. sind. Bei der Durchsicht sämtlicher Krankenblätter von Patienten der Klinik Schweckendiek gelangten so 1966 Fälle zur Beurteilung.

Unser besonderes Interesse galt den Familienanamnesen dieser Patienten. War diese positiv, d.h. wurden von den Patienten noch über andere Spaltbildungen in der Familie berichtet, versuchten wir festzustellen, wie die Vererbung erfolgte und ob sich der Schweregrad der Mißbildung in der Descendenz dieser Patienten verändert hatte. Die von verschiedenen anderen Autoren gefundenen Erblichkeitsquoten von L(KG)-Spalten bzw. isolierten Gaumenspalten schwanken zwischen 5 % und 57 % (Tabelle I).

SCHWECKENDIEK selbst ist der Meinung, daß annähernd 100 % der L(KG)-Spalten erblich sind, während die Heredität bei den isolierten Gaumenspalten wohl eine nicht ganz so bedeutende Rolle spielt. In dem vorliegenden Krankengut konnten wir bei den L(KG)-Spalten in 25,3 % der Fälle und bei den isolierten Gaumenspalten in 14,5 % der Fälle eine Erblichkeit nachweisen. Will man die Ergebnisse werten, muß man jedoch eine Reihe von Faktoren berücksichtigen, welche eine wahrscheinlich höher zu veranschlagende Quote familiärer Fälle verschleiern. Sicher muß man in Rechnung stellen, daß ein Teil der begutachteten Krankenblätter noch aus einer Zeit stammt, in der das Hauptinteresse des Arztes der operativen Behand-

lung und deren Verbesserung galt und somit nicht in jedem Fall eine ausführliche Familienanamnese erhoben werden konnte. Mancher Fall von Erblichkeit wurde auch bewußt aus Angst vor den Auswirkungen des Gesetzes zur Verhütung erbkranken Nachwuchses, über welches im 1. Teil der vorliegenden Arbeit schon berichtet wurde, verschwiegen. Vermutlich sind aber auch Spaltbildungen, die mehrere Generationen übersprungen haben, einfach in Vergessenheit geraten. Weiterhin fällt bei der Durchsicht der Krankenblätter ein hoher Prozentsatz ausländischer Patienten auf, bei denen wohl aufgrund von Sprachschwierigkeiten nicht in jedem Fall eine exakte Familienanamnese erhoben worden ist. Ferner ist zu berücksichtigen, daß auch diejenigen Fälle mit in die Auswertung gelangten, die nur einmal z.B. zu einer Beratung in der Klinik vorstellig wurden. Auch hier konnte nicht immer eine ausführliche Anamnese erhoben werden. Bei manchen Patienten wird auch das Taktgefühl den fragenden Arzt veranlaßt haben, die Erhebung einer ausführlichen Familienanamnese aus Rücksichtnahme auf die oft schwierige und leidvolle Situation des Spaltpatienten bzw. deren Eltern, abzubrechen.

Einen der größten Unsicherheitsfaktoren bei der Beurteilung unseres Ergebnisses stellen aber zweifellos die sogenannten Mikroformen von L(KG)-Spalten bzw. isolierten Gaumenspalten dar. Hierbei handelt es sich um Kleinformen der jeweiligen Mißbildung, welche man als flüchtige Manifestation (form frust) der eigentlichen Spaltbildung betrachten kann. Die Problematik beginnt damit, daß es sehr umstritten ist, welche Veränderung nun als echte Mikroform und welche lediglich als Variation der Norm aufzufassen sind (FRASER 1968, FUKUHARA 1965, PASHAYAN 1969/71, MILLS 1968, RUSCONI, BRUSATI 1969, NISWANDER 1968). TOLOROVAL 1969 faßte 64 Merkmale zusammen, die seiner Meinung nach als Mikroformen betrachtet werden können. SPRIESTERBACH 1973 beschreibt ein gespaltenes Zäpfchen (uvula bifida) sowie eine submucöse Gaumenspalte als Mikroformen der medianen Gaumenspalten. Demgegenüber stell-

ten MESKEN 1964/65/66, KÖRNER 1970 und TOLOROVA 1967 fest, daß bei Säuglingen die uvula bifida häufiger zu beobachten ist als bei Erwachsenen und schlossen daraus, daß die Verwachsung der beiden Gaumenhälften sowie auch der uvula erst im postnatalen Leben vollständig abgeschlossen wäre. Folgende Veränderungen können mit größerer Wahrscheinlichkeit als Mikroformen betrachtet werden.

1. Gespaltenes Zäpfchen (uvula bifida)
2. Verzogener Nasenflügel
3. Submucöse Dehiszenz
4. Weißlich glänzende verdünnte Schleimhaut in der Medianlinie (weiße Raphe)
5. Lippenkerbe
6. Lücke im Bereich des 2. Schneidezahnes (einseitig), stiftförmiger 2. Schneidezahn oder Verdoppelung des 2. Schneidezahnes
7. Ossäre Spalten
8. Hypoplasia und / oder Insuffizienz des weichen Gaumens (Rhinolalia aperta).

Wäre es nun einheitlich geklärt, welche Veränderungen als Mikroformen aufzufassen sind, müßte man die ganze Sippe eines Probanden dahingehend klinisch untersuchen, ein Unterfangen, welches bei der Größe der vorliegenden Serie schon aus rein organisatorischen Gründen schwierig zu bewerkstelligen wäre.

Auf Grund dieser beschriebenen Unsicherheitsfaktoren kann man annehmen, daß die tatsächliche Erblichkeitsquote sicherlich höher zu veranschlagen ist, als das jetzige Ergebnis vermuten läßt.

I. Geschlechtsgebundenheit der Gesichtsspalten in unserem Krankengut

Die Verteilung der L(KG)-Spalten bzw. isolierten Gaumenspalten in Abhängigkeit von Lokalisation und Geschlechtsgebundenheit ist aus der Tabelle XII ersichtlich. Die schon von vielen Autoren (HOMEI 1972, BORCBAKAN 1969, BARDANOUE, GILMORE, GREENE 1964, INGALLS 1964, GYLLING 1967, MØLLER 1965, SOMMERFELD 1973, CERVENKA 1963, WOOLF 1969, GABKA 1962/64, FOGH-ANDERSEN 1942, FUß 1935, FUJINO 1963, SCHULZE 1964, SCHWECKENDIEK 1972) beschriebene Tatsache, daß Jungen doppelt so häufig wie Mädchen von L(KG)-Spalten betroffen sind, konnte durch das eigene Krankengut nochmals bestätigt werden. Auch die Seitenverteilung der Spaltbildungen unseres Krankengutes stimmen mit den Ergebnissen anderer Autoren überein (Tabelle XII).

Tabelle XII

Autoren	♀	♂	rechts	links
SCHUCHARDT	43,3 %	56,7 %	32,6 %	67,4 %
VEAU	37,6 %	62,4 %	33,0 %	67,0 %
FOGH-ANDERSEN	37,6 %	62,4 %	29,0 %	71,0 %
Eigene Ergebnisse	34,9 %	65,1 %	32,8 %	67,2 %

zitiert nach Schweckendiek 1972

	♂				♀				Gesamt			
Lippenspalten	re.	li.	bds.	n	re.	li.	bds.	n	re.	li.	bds.	n
n	43	100	17	160	15	54	10	79	58	154	27	239
erbliche Fälle	14	16	5	35	4	10	4	14	18	29	9	49
%	32.5%	16%	29.4%	21.9%	27.7%	11.1%	40%	17.7%	31.0%	14%	33.3%	20.5%
Lippen-Kiefer-Sp.												
n	15	27	5	27	14	19	Ø	33	29	46	5	80
erbliche Fälle	Ø	5	2	7	4	1	Ø	5	4	6	2	12
%	Ø	18.5%	40%	14.9%	26.6%	0.53%	Ø	15.15%	13.8%	13.04%	40%	15 %
L-K-G-Spalten												
n	115	223	121	459	61	117	67	245	170	340	188	704
erbliche Fälle	32	57	46	135	18	25	20	63	50	82	66	198
%	27.8%	25.6%	38%	29.4%	29.5%	21.4%	29.85%	25.7%	28.4%	24.1 %	35.1 %	28.1 %
Gesamt	173	350	143	666	90	190	77	357	263	540	220	1023
%				65.1%				34.9%				100%
erbliche Fälle	46	78	53	117	26	32	24	82	72	110	77	259
%	26.6%	22.3%	37.1 %	26.6 %	28.9 %	16.8%	31.2%	23 %	27.4 %	20.4 %	35.4 %	25.3%

Lippen-Kiefer-Gaumenspalten in Abhängigkeit von Lokalisation, Geschlechtsgebundenheit und Erblichkeit des gesamten Krankengutes der Klinik Dr. Schweckendiek

II. Die Erblichkeit der L(KG)-Spalten im eigenen Erbgut.

a Erblichkeit und Schweregrad der Spaltbildung

Unter den 1023 Patienten unseres Krankengutes mit L(KG)-Spalten fanden wir in 259 Fällen (25,3%) eine positive Familienanamnese. Dabei fiel auf, daß bei den schweren Mißbildungen wie den doppelseitigen Spalten die Heredität über dem Durchschnitt lag. Dieser Befund ist, setzt man das von Falconer propagierte Modell für die multifaktorielle Vererbung voraus, zu erwarten gewesen. Besteht nämlich ein proportionaler Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Mißbildung und der dieser zugrundeliegenden "Disposition", muß für eine schwere Mißbildung auch ein größerer genetischer Faktor vorhanden sein. Dies erklärt warum in der Verwandtschaft von Patienten mit einer doppelseitigen totalen Lippen-Kiefer-Gaumenspalte häufiger Spaltbildungen zu finden sind, als vergleichsweise bei einem Patienten mit einer einfachen Lippenspalte (vergleiche Tabelle VI).

b Erblichkeit und Geschlecht der Spaltpatienten

Setzt man wiederum das Falconer Modell als Grundlage für die Vererbung von L(KG)-Spalten voraus, müßte die Erblichkeit bei weiblichen Spaltpatienten, die ja eine größere "Disposition" zur Ausbildung ihrer Spalte benötigen als männliche Spaltpatienten, größer sein als bei den Männern. Wie Tabelle XIV zeigt, konnte im vorliegenden Krankengut kein engerer Zusammenhang zwischen Erblichkeit und Geschlecht des Spaltpatienten festgestellt werden.

Tabelle XIV

Spaltform	♂				♀				Gesamt			
Gaumen weich	re.	li.	bds.	n	re.	li.	bds.	n	re.	li.	bds.	n
n	1	2	7	125	1	1	9	119	2	4	16	246
erblich				27				8				35
%				21.25%				6.7%				14.2%
Gaumen hart und weich												
n	1	7	2	172	2	2	5	225	3	16	9	397
erblich				20				38				58
%				11.6%				16.9%				14.6%
Gesamt				299				344				643
%				46.5%				53.5%				100%
erblich				47				46				93
%				15.7%				13.4%				14.5%

isolierte Gaumenspalten in Abhängigkeit von Lokalisation, Geschlechtsgebundenheit und Erblichkeit des gesamten Krankengutes der Klinik Dr. Schweckendiek

III. Die Erblichkeit von isolierten Gaumenspalten im eigenen Krankengut

Von den 643 Patienten mit einer isolierten Gaumenspalte des Patientengutes der Klinik Schweckendiek war in 93 Fällen (14,5%) eine erbliche Belastung nachweisbar. Die Spalten des weichen Gaumens waren in 14,2 %, die des weichen und harten Gaumens in 14,6 % erblich. 13,4 % der weiblichen und 15,7 % der männlichen Spaltträger hatten eine positive Familienanamnese. In dem uns zur Verfügung stehenden Patientengut zeigte sich also kein signifikanter Einfluß des Geschlechtes oder des Schweregrades auf die Erblichkeit von isolierten Gaumenspalten.

IV. Erblichkeit und Verwandtschaftsgrad

Es war bei dem vorliegenden Krankengut nicht möglich, die Anzahl derjenigen, die in der Verwandtschaft eines Probanden von einer Spaltbildung betroffen sind, in ein prozentuales Verhältnis zu den gesunden Verwandten zu sehen. So können wir die Forderungen der multifaktoriellen Vererbung in Bezug auf das Vorkommen von Spaltbildungen in den verschiedenen Verwandtschaftsgraden eines Probanden nicht überprüfen. Die Tabellen XV, XVI, und XVII zeigen eine Übersicht zur Ätiologie bezüglich der familiären Häufung von L(KG)-Spalten und isolierten Gaumenspalten an dem untersuchten Krankengut.

Tabelle XV

Verwandtschaftsgrad des ebenfalls betroffenen Familienmitgliedes	Spaltbildung des Indexpatienten											
	Lippenspalten				L-K-Spalten				L-K-G-Spalten			
Geschlecht des Indexpatienten ♀	re.	li.	bds.	n	re.	li.	bds.	n	re.	li.	bds.	n
1. Verwandtschaftsgrad												
Vater		2		2					2	5	6	13
Mutter			1	1	1				1	3	3	7
Bruder			1	1		2		2			4	4
Schwester			2	2	1			1	3	3	5	11
Sohn		1		1						1	2	3
Tochter										1	1	2
2. Verwandtschaftsgrad												
Großvater		1		1					1			1
Großmutter	1			1					1	2		3
Onkel	1			1					1	2		3
Tante											1	1
Neffe												
Nichte										1	1	2
Cousin										1		1
Cousine		1		1						1	2	3
3. Verwandtschaftsgrad												
Urgroßvater												
Urgroßmutter												
Neffe 2.Grades		1		1	1			1	3	2		5
Nichte 2.Grades			1	1					1	4		5
Großonkel					1			1	1			1
Großtante										2		2
ungenaue Angaben			1	1					1	4		5

Tabelle XVI

Verwandtschaftsgrad des ebenfalls betroffenen Familienmitgliedes	Spaltbildung des Indexpatienten											
	Lippenspalten				L-K-Spalten				L-K-G-Spalten			
Geschlecht des Indexpatienten	re.	li.	bds.	n	re.	li.	bds.	n	re.	li.	bds.	n
1. Verwandtschaftsgrad												
Vater	2	1	3	6		1	1	2	2	10	15	27
Mutter	1	2	1	4		1	1	2	1	6	2	9
Bruder	3	5		8		2		2	7	14	10	31
Schwester		1		1		1		1		1	1	2
Sohn	1	1		2					1	2	6	9
Tochter											3	3
2. Verwandtschaftsgrad												
Großvater	1			1					2	1		3
Großmutter						1		1		1	1	2
Onkel			1	1					1	4	2	7
Tante		1	1	2					1			1
Neffe									1		1	2
Nichte										1	1	2
Cousin		1		1					2	1	1	4
Cousine	1			1						1	1	2
3. Verwandtschaftsgrad												
Urgroßvater						1		1	1	2		3
Urgroßmutter												
Neffe 2. Grades		1		1					1	1		2
Nichte 2. Grades										1		1
Großonkel									3		3	6
Großtante									1	3		4
entferntere Verwandtschaft	2			2						2	1	3
ungenaue Angaben	2	2		4		1	1	2	1	3	2	6

Tabelle XVII

Verwandtschaftsgrad des ebenfalls betroffenen Familienangehörigen	Spaltbildung des Indexpatienten			
	Gaumen weich	n	Gaumen hart und weich	n
Geschlecht des Indexpatienten ♀				
1. Verwandtschaftsgrad				
Vater			4	
Mutter	1	1	8	12
Bruder	2		2	
Schwester		2	9	11
Sohn	1			
Tochter		1	1	1
2. Verwandtschaftsgrad				
Großvater				
Großmutter				
Onkel				
Tante	1	1	1	1
Neffe				
Nichte			2	2
Cousine				
Cousin			1	1
3. Verwandtschaftsgrad				
♂	1		5	
♀	1	2	2	7
entferntere Verwandtschaft				
ungenaue Angaben	1	1	4	4

Tabelle XVIII

Verwandtschaftsgrad des ebenfalls betroffenen Familienangehörigen	Spaltbildung des Indexpatienten			
	Gaumen weich	n	Gaumen hart und weich	n
Geschlecht des Indexpatienten ♂				
1. Verwandtschaftsgrad				
Vater	2		2	
Mutter	4	6	3	5
Bruder	6		8	
Schwester	2	8		8
Sohn				
Tochter				
2. Verwandtschaftsgrad				
Großvater				
Großmutter	1	1		
Onkel	1			
Tante	3	4	2	2
Neffe				
Nichte				
Cousine	3			
Cousin	1	4		
3. Verwandtschaftsgrad				
♂	1			
♀		1	2	2
entferntere Verwandtschaft				
ungenaue Angaben	3	3	3	3

V. Der Schweregrad der Mißbildung in der Descendenz von Spaltpatienten mit einer positiven Familienanamnese

Ein besonderes Anliegen der Arbeit war es, festzustellen inwieweit sich der Schweregrad der Mißbildung in der Descendenz eines Spaltträgers verändert. Von den insgesamt 259 erblichen Fällen mit L(KG)-Spalten unseres Krankengutes konnten nur 128 Fälle (49,4 %) zur Klärung dieser Frage herangezogen werden. In 29,34 % (76 Fälle) war keine Descendenz vorhanden, d. h. der Verwandte des Probanden war z. B. ein Bruder oder eine Schwester. Wegen zu ungenauen Angaben konnten 43 Fälle (16,6 %) nicht in der Bewertung berücksichtigt werden. Jene Fälle, in denen die beiden zu unterscheidenden Mißbildungsformen in einer Familie vorkamen, wurden ebenfalls aus dieser Untersuchung ausgeklammert. Tabelle XIX gibt einen Überblick über den Schweregrad der Mißbildung in der Descendenz der 128 Probanden mit L(KG)-Spalten. Sie zeigt, daß der Schweregrad der Mißbildung in 59,3 % zugenommen hat, in 28,1 % gleichgeblieben und in 12,5 % geringer geworden ist.

In den 76 Fällen, bei denen wir eine Steigerung des Mißbildungsgrades feststellen konnten, war die leichtere Form der Spaltbildung in 67,1 % bei den Verwandten 1. Grades, in 14,5% bei den Verwandten 2. Grades und in 9,2 % bei den Verwandten 3. Grades zu finden. 50 % Verwandte 1. Grades, 12,5 % Verwandte 2. Grades und 31,25 % 3. Grades hatten eine schwere Spaltbildung, schwerer als die 16 Probanden, bei welchen in der Descendenz die Mißbildungsausprägung an Stärke abgenommen hatte (Tabelle). Demnach muß ein Proband mit einer L(KG)-Spalte neben einem erhöhten Risiko für eine Wiederholung der Spaltbildung auch mit einer Steigerung der Mißbildungsausprägung in seiner Nachkommenschaft rechnen. Die Ergebnisse lassen weiterhin vermuten, daß das Risiko für eine Verschlimmerung der Mißbildung mit der Erhöhung des Verwandtschaftsgrades zu dem Probanden abnimmt.

Tabelle XIX

♀	Lippenspalten			L-K-Spalten			L-K-G-Sp.			Gesamt
	re.	li.	bds.	re.	li.	bds.	re.	li.	bds.	
erbliche Fälle	4	6	4	4	1	Ø	18	25	20	82
⬆	Ø	Ø	1	1	Ø	Ø	6	6	12	26 = 55,3 %
➡	1	1	1	1	Ø	Ø	3	6	2	15 = 31,9 %
⬇	1	1	Ø	Ø	Ø	Ø	2	2	Ø	6 = 12,8 %
ungenau	2	2	1	1	Ø	Ø	2	5	Ø	13
keine Descendenz	Ø	2	1	1	1	0	3	5	6	19
#	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	2	1	Ø	3
♂										
erbliche Fälle	14	16	5	Ø	5	2	32	57	46	177
⬆	0	1	2	Ø	4	2	3	18	20	50 = 61,7 %
➡	4	3	Ø	Ø	Ø	Ø	3	6	5	21 = 25,9 %
⬇	2	Ø	1	Ø	1	Ø	2	4	0	10 = 12,3 %
ungenau	3	5	1	Ø	Ø	Ø	6	10	5	30
keine Descendenz	5	7	1	Ø	Ø	Ø	14	15	15	57
#	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	4	4	1	9
⬆ gesamt	Ø	1	3	1	4	2	9	24	32	76 = 59,3 %
➡ gesamt	5	4	1	1	Ø	Ø	6	12	7	36 = 28,1 %
⬇ gesamt	3	1	1	Ø	1	Ø	4	6	Ø	16 = 12,5 %

⬆ Steigerung des Mißbildungsgrades
➡ keine Veränderung des Mißbildungsgrades
⬇ geringer Mißbildungsgrad
isolierte Gaumenspalte und L ± K-G-Spalten einer Sippe.

Tabelle XX

	⇑	n	⇔	n	⇑	n
n	76		36		16	
Spaltbildung bei Verwandten 1. Grades	36 15	51 67%	10	19 52%	6 2	8 50%
Spaltbildung bei Verwandten 2. Grades	6 5	11 14%	3 1	4 11%	1 1	2 12%
Spaltbildung bei Verwandten 3. Grades	4 3	7 9%	3 5	8 22%	3 2	5 31%
Spaltbildung bei entfernteren Verwandten	2 3	5 7%	1 1	2 5%	Ø 1	1 6%
ungenaue Angaben über den Verwandtschaftsgrad	2	2%	3	8%	Ø	Ø

Die Angaben über den Schweregrad der Mißbildung in der Descendenz von den Probanden mit isolierten Gaumenspalten sind zum größten Teil zu ungenau, um eine exakte Aussage über eine Zu- bzw. Abnahme des Schweregrades der Spaltbildung machen zu können. Sicher ist ein Grund dafür, daß es einem Probanden leichter fällt den Schweregrad von L(KG)-Spalten in seiner Verwandtschaft zu beschreiben, als den von äußerlich nicht sichtbaren isolierten Gaumenspalten.

VI. Gemeinsames Vorkommen von L(KG)-Spalten und isolierten Gaumenspalten in einer Sippe.

Von den 259 Patienten mit einer L(KG)-Spalte und positiver Familienanamnese hatten 8 Familienangehörige eine isolierte Gaumenspalte. Eine uvula bifida wurde von einem Patienten beschrieben.

Wir konnten feststellen, daß nur in einem Falle die Verwandtschaft 1. Grades betroffen war. In den übrigen Fällen handelte es sich um Verwandte 2., 3., bzw. entfernteren Verwandtschaftsgrades (Tabelle). In 7 Fällen waren Verwandte von Patienten mit einer isolierten Gaumenspalte von einer L(KG)-Spalte betroffen.

VII. Begleitende Mißbildungen und Syndrome in unserem Krankengut.

Laut SCHULZE 1964 kommen folgende kombinierte Mißbildungen gehäuft bei Spaltbildungen des Gesichtes vor:

- Hydrocephales
- Ohrenmißbildungen
- Polydaktylie
-- Spina bifida
- Hypogenitalismus
- Augenkolobom
- Syndaktylie
- Klumpfuß
  Kryptorchismus

VALLANCE-OWEN 1967 vermutet, daß der Diabetes mellitus als Begleitanomalie vor allem aber auch in der Ätiologie eine Rolle spielt. Dieser Auffassung widersprechen allerdings die Ergebnisse von CZEISEL u. TUSNADY 1972. Vielen Untersuchungen ist eine stets höhere Beteiligung anderer Fehlbildungen bei Gaumenspalten als bei Lippenspalten gemeinsam. So stellten BETHMANN und NITSCHE 1972 bei ihren Untersuchungen des Thalwitzer Patientengutes unter Berücksichtigung aller Formen von Anomalien mit Ausnahme solcher, die als unmittelbare Begleiterscheinungen der L(KG)-Spalten anzusehen sind fest, daß beim Vorliegen von Gaumenspalten eine signifikant höhere Quote von Begleitmißbildungen auftritt als bei L(KG)-Spalten. Diese Feststellung, welche auch für eine Unterscheidung von L(KG)-G-Spalten und isolierten Gaumenspalten spricht, findet ihre Bestätigung auch bei anderen Autoren (GORLIN 1964, CONWAY 1968, GARPHEIDE, SCHILLING 1974).

Von manchen Autoren wird die Vergesellschaftung von Spaltbildungen und Begleitmißbildungen nicht als zufällige Kombination betrachtet. BETHMANN 1976 vertritt die Meinung, daß die L(KG)-Spalten als solche so gut wie niemals, oder wenn, dann nur sehr selten in der Erbsubstanz fixiert sind. Familiär weitergegeben wird nur eine übergeordnete Disposition (z.B. eine allgemeine Mesenchymschwäche) zu der dann ein exogener Faktor hinzukommen muß, um eine Spaltbildung auszulösen.

In dem vorliegenden Krankengut von 1666 Fällen fand FRIEDRICHS 1976 bei 305 Spaltpatienten vergesellschaftete Mißbildungen. Dies entspricht einer prozentualen Beteiligung von 18,3 %. Tabelle XXI gibt einen Überblick über die Häufigkeitsangaben von begleitenden Fehlbildungen anderer Autoren:

LYONS	1930	19,8 %
BIRKENFELD	1926	31,8 %
FOGH-ANDERSEN	1942	10 %
HANHART		5 %

LYONS	1930	19,8 %
BIRKENFELD	1926	31,8 %
FOGH-ANDERSEN	1942	10 %
HANHART		5 %
MØLLER	1965	4,3 %
MESKIN	1969	12,9 %
GREENE	1963	25 %
TIEDEMANN	1940	17,7 %

Von den 305 Probanden mit Begleitmißbildungen verteilten sich 143 (46,9 %) auf 1023 Patienten mit L(KG)-Spalten und 102 (53,1 %) auf die 643 Patienten mit isolierten Gaumenspalten. Eine wegen ihres gehäuften Vorkommens besonders auffällige Gruppe von kombinierten Fehlbildungen sind die Spaltbildungen in Kombination mit Extremitätenmißbildungen. In dem vorliegenden Krankengut waren ca. 10 % aller Fehlbildungen an den Extremitäten lokalisiert.

Von den verschiedenen Syndromen mit L(KG)-Spalten und isolierten Gaumenspalten die bisher beobachtet wurden, konnte FRIEDRICHS 1976 in dem von uns untersuchten Krankengut 113 Fälle mit 28 verschiedenen Syndromen diagnostizieren. Davon verteilten sich 83 Fälle auf 16 verschiedene Syndrome mit isolierten Gaumenspalten und 30 Fälle auf 17 verschiedene Syndrome mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalten. (Tab. XXI u. XXII).

Tabelle XXI

Syndrome mit L-K-G-Spalte

Albinismus-	(1 Fall)
Autismus-	(2 Fälle)
Demarquay-Richet-	(5 Fälle)
Diamond-Blackfan-	(1 Fall)
Langdon-Down-	(4 Fälle)
Dysraphie-	(2 Fälle)
Ektodermale Dysplasie	(3 Fälle)
Fêvre-Languepin	(2 Fälle)
Frontonasale Dysplasie	(2 Fälle)
Grauhan-	(1 Fall)
Hertoghe- (Hypothyreose)	(2 Fälle)
HMC-	(2 Fälle)
Maxillo-nasales (Binder)	(1 Fall)
Monosomie 21	(1 Fall)
Papillon-Lêage-Psaume	(2 Fälle)
Klein-Waardenburg	(2 Fälle)

Tabelle XXII

Syndrome mit Gaumenspalte

Albinismus-	(1 Fall)
Apert-	(2 Fälle)
Demarquay-Richet	(4 Fälle)
CPLS-	(5 Fälle)
Franceschetti-	(3 Fälle)
Guerin-Stern-	(1 Fall)
Klippel-Feil-	(1 Fall)
Louis-Bar-	(1 Fall)
Maxillo-faciales-	(1 Fall)
Marfan-	(3 Fälle)
Monbolismus	(2 Fälle)
Oligodaktylie-	(2 Fälle)
Pierre-Robin-	(53 Fälle)
Smith-Lemli-Opitz	(1 Fall)
Ulrich-Feichtiger-	(1 Fall)
Waardenburg-	(2 Fälle)

Da Syndrome auf andere Weise wie die isoliert vorkommenden Spaltbildungen des Gesichtes vererbt werden, bzw. ihren Ursprung in Chromosomenanomalien haben, muß man diejenigen Fälle von Spalten unseres Krankengutes, welche Bestandteil eines Syndroms sind, von der Statistik der isoliert auftretenden Spalten ausklammern. So kommt man bei den L(KG)-Spalten zu einer Erblichkeitsquote von 26,1 % und bei den isolierten Gaumenspalten von 16,5 %.

VIII. Zusammenfassung

Im 1. Teil der vorliegenden Arbeit haben wir nach einem kurzen geschichtlichen Überblick den heutigen Stand der wissenschaftlichen Forschung über die Vererbung der Spaltbildungen des Gesichtes wiedergegeben. Dabei wird klar, daß die monogenen Erbgänge wie dominant, rezessiv und geschlechtsgebunden rezessiv den Verhältnissen bei den Lippen-Kiefer-Gaumenspalten und isolierten Gaumenspalten nicht gerecht werden können. Vielmehr verdanken die Gesichtsspalten ihre Entstehung dem Zusammenwirken mehrere Faktoren (endogenen und exogenen) und sind somit dem multifaktoriellen System der Vererbung zuzuordnen. Mit Hilfe des Falconer Modells für die multifaktorielle Vererbung werden die Verhältnisse bei L(KG)-Spalten und isolierten Gaumenspalten dahingehend überprüft. Dabei stellt sich heraus, daß die Erbverhältnisse bei den L(KG)-Spalten zufriedenstellend mit diesem Modell erklärt werden können, während es für die isolierten Gaumenspalten weniger zuzutreffen scheint.

Der 2. Teil der Arbeit stellt das Patientengut der Klinik Dr. Schweckendiek in genetischer Hinsicht vor. Wir fanden 259 erbliche Fälle von L(KG)-Spalten und 93 erbliche isolierte Gaumenspalten. Bei den verschiedenen Geschlechtern konnten wir keine unterschiedliche Erblichkeit feststellen, jedoch fiel eine höhere Erblichkeitsquote bei den schwereren Formen der Gesichtsspalten auf. Die Mißbildungsausprägung nahm bei der Mehrzahl der Probanden in der Descendenz zu.

Zum Schluß wird über die im Patientengut vorkommenden Syndrome und Begleitmißbildungen der Lippen-Kiefer-Gaumenspalten und isolierten Gaumenspalten berichtet.

IX. Literaturverzeichnis

Arce Gomez,B.
Azevedo, J.B.C.
Chautard, E.A.
Freire, Maria
A genetic study on palatolabial clefts.
Hum. Hered. (Basel) 20 (1970) 580

Barcbakan, C.
An analysis of 1ooo Cases of cleft lip and palate in Turkey.
Cleft Palate J. (1969) 210

Bardanoue, V.T.
Cleft palate in Montana: A 10-Year Report
Cleft Palate J. 6 (1969) 213

Bardhan, A.
A short note on the birth order, parental age and the incidence of oral clefts.
Acta genet.med. (Roma) 16 (1967) 101

Bathia, S.N.
Genetic of cleft lip and palate.
Brit. Dent. J. 132 (1972) 95

Bautzmann, H.
Entwicklungsphysiologische Grundlagen zum Verständnis der normalen und abnormalen des Gesichts-und Kauschädels. Fortschr. Kiefer-und Gesichtschir. 6 (1960) 1

Baxter, H.
Fraser, FC.
The production of congenital Defects in the offspring of female mice treated with cortisone.
MC. Gill. Med. J. 19 (1950) 245

Bear, J.C.
A genetic study of facial clefting in Northern England.
Clin. Genet. 9 (1976) 277

Beavis, 1930
zit. n. Schulze 1964
In: Handbuch der Humangenetik Bd. II
Hsg: P.E. Becker, Thieme Stuttg. 1964

Beder, O.E.
et al
Factors associated with congenital cleft lip and cleft palate in the Pacific Northwest.
Oral Surg. 9 (1956) 1267

Bethmann, W.
Rohne, J.
Lippen-Kiefer-Gaumenspaltenträger und Geburtenordnungsziffer
Dtsch. Ges. wes. 21 (1967) 278

Bethmann, W.
Zur Erblichkeit von L-K-G-Spalten.
Acta Stom. Belgicae 73 (1976) 27

Bethmann, W.
Nitzsche, D.
Begleiterscheinungen bei Vorliegen von Lippen-Kiefer-Gaumenspalten im Thallwitzer Patientengut.
Dtsch. Stom. 22 (1972) 907

Biondi,
zit. n. Birkenfeld
In: Arch. klin. Chir. 141 (1926) 729

Birkenfeld, W.
Über die Erblichkeit der Lippenspalte und Gaumenspalte.
Arch. klin. Chir. 141 (1926) 729

Bixler, D.
Heritability of cleft of the lip and palate. J. Prosthet. Dent. 33 (1975) 1oo

Bixler, D.
Fogh-Andersen, P.
Connealy, PM
Incidence of cleft lip and palate in the offspring of cleft parents.
Clin. Genet. (kbh.) 2 (1971) 155

Bonaiti-Pellie-Smith, C.
Risk tables for genetic counselling in some common congenital malformation.
J. med. Genet. 11 (1974) 374

Bruns,
Handbuch der prakt. Chir. 2 (1854) 271, Tübingen
zit. b. Birkenfeld
In: Langenbeck's Arch.klin.Chir.141 (1926) 729

Brusati, R.
Ultrastructual study of the processes of formation and invoultion of the epithelial of the secondary palate in the Rat.
J. Submicrose Cytol. 1 (1969) 215

Büchi, E.C.
Hat der Konzeptionsmonat eine ätiologische Bedeutung bei congenitalen Mißbildungen?
Archiv d. J. Klaus-Stiftung für Vererbungsforschung, Sozialanthropologie und Rassenhygiene 25 (1950) 602

Buresh, J.J.
Urban, T.J.
The teratogenic effect of the steroid nucleus in the Rat.
J. dent. Res. 43 (1964) 548

Callabro, V.
Considerazioni spull etiopatogenesi delle schissi congenito.
Zit. b. Schulze
In: Handbuch d. Humangenetik Bd. II
Hsg. P.E.Becker, Thieme Stuttg. 1964

Canard, 1845 — Recherches sur le bec de lièvre. Theses Nr. 147, Strasbourg 1845 zit. b. Birkenfeld In: Langenbeck's Arch. Klin. Chir. 141 (1926) 729

Canick, M.L. — Cleft lip and palate: A review of embryology pathologic anatomy and etiology. Plast. reconstr. Surg. 14 (1954) 30

Carter, C.O. — Genetic of common disorders. Brit. med. Bull. 25 (1965) 52

Carter, C.O. — Polygenic interitance and common diseages. Lancet 1 (1969) 1252

Cervenka, J. — Harelip and cleft palate genetic contribution. Acta Chir. Plast. 3 (1963)187

Cervenka, J. Gorlin, R.J. Anderson, V.E. — The syndrome of pits of the lower lip and cleft lip and/or palate "genetic consideration" Amer. J. hum. Genet. 19 (1967) 416

Cervenka, J. Rücickal, Klaskova, O. — Seasonal incidence of cleft lip and palate. Cleft palate J. 6 (1969) 35

Chabora, A.J. Horowitz, S.L. — Cleft lip and cleft palate: One genetic system. A new hypothesis. Oral. Surg. 38 (1974) 181

Charlton, P.J. — seasonal variation in incidence of some congenital malformation in two australian samples. Medical J. Austr. 18 (1966) 833

Chaube, S. Murphy C.M. — Teratogenic effect of hadacidin (A new growth inhibitor chemical) on the rat fetus. J. exp. Zool. 152 (1963) 67

Chevalies, L.R. — The best month to have jour baby. Ladies home J. 83 (1966)

Coenen, H. — Die Erblichkeit der Hasenscharte Arch. klin. Chir. 167 (1931) 166

Cohlan, S.Q. — Congenital Anomalies in the Rat produced by Excessive intakte of vitamine during pregnany. Pediatries 13 (1954) 556

Conway, H., Kinney, P.
Mc. Chino, M., Huger, N.
Cote, R., Conheim, D.
A cleft palate registry in action. Analysis of 850 consecutive cases. Plast. reconstr. Surg. 41 (1968) 38

Curnow, A.N.
Smith, C.
Multifactorial models for familial diseases in man. J. R. Statist. Soc. A. 138 (1975) 131

Curtis, E.
Fraser, F.C.
Warburton, D.
Congenital cleft lip and palate: risk figures for counselling. Amer. J. Dis. Child. 102 (1961) 853

Czeisel, A.
Tusnady, G.
An epidemiologic study of cleft lip with or without cleft palate and posterior cleft palate in Hungary. Hum. Hered. 21 (1971) 17

Davis, H,B.
Harelip and cleft palate. A study of 425 consecutive cases. Ann. Surg. 87 (1928) 536

Degenhardt, K.H.
Gruber, H.J.
Durch Röntgenstrahlen indizierte Entwicklungsstörungen bei Kaninchenembryonen. Z. Naturforsch. (Tübingen) 14 (1959)753

Deutschle, F.M.
Geiger, J.F.
Warkany, J.
Analysis of an anomalous oculodentofacial pattern in newborn rats produced by materna hypervitaminosis. A. J. dent. Res. 38 (1969) 149

Djikhus, H.J.
Misvormingen na gebruik von Thalidomidepreparaten in Nederland (II). Ned. T. Geneesk 107 (1963) 246

Donahue, R.F.
Birth variables and Incidence of cleft palate: Part. I Cleft palate J. 2 (1965) 282. Incidence of cleft palate Part. II Cleft palate J. 4 (1967) 234

Drillien, C.M.
Ingram, TIS.
Wilinson, E.H.
The couse and natural history of cleft lip and palate. In: Williams & Wilkens, Baltimore 1966.

Dronamraju, K.R.
Genetic studies of a cleft palate clinic Population. Birth Defects Orig. Art. Ser. 7/7 (1971) 54

Dursy,
zit. b. Birkenfeld In: Arch. Klin. Chir. 141 (1926) 729

Edwards, J.H.
Familial predisposition in man. Br. Med. Bull. 25 (1969) 58

Edwards, J.H. — Seasonal incidence of congenital disease in Birmingham. Ann. hum. Genet. 25 (1971) 89

Eicken, K. — Die Hasenscharte und Berücksichtigung des Materials der Chirurg. Klinik aus den Jahren 1918-1930 Diss. Marburg 1930

Elshove, J. van Eck, J.H.M. — Congenital malformation, cleft lip and palate in particular, in children of epileptic woman. Med. J. Genesk 115 (1971) 1371

Erdely, R. — The influence of toxoplasmosis on the incidence of congenital facial malformations. Plast. reconstr. Surg. 20 (1957) 306

Mc Evitt, W. — Cleft lip and palate and parental age, a statistical study of etiology. Plast. reconstr. Surg. 10 (1952) 77

Fahrenbach, — Dtsch. Z. Chir. 44 (1897) 81 zit. b. Schröder In: Arch. Rassenbiol. 25 (1931) 370

Falconer, D.S. — The inheritance of liability to diseases with variabel age of ouset, with particular reference to diabetes mellitus. Ann. Hum. Genet. (London) 31 (1967) 1

Falconer, D.S. — The inheritance of liability to certanin diseases estimated form the incidence among relatives. Ann. Hum. Genet. (London) 29 (1965) 51

Fein, — Über die Ursachen des Wolfsrachens und der hinteren Gaumenspalte. Wien.Klin. Wschr. 12 (1899) 76 zit. b. Birkenfeld 1899

Feldmann, H.A. — Toxoplasmosis Pediatries 22 (1958) 559

Fernet, — zit. b. Birkenfeld In: Arch. klin. Chir. 141 (1926) 729

Fick, R. — zit. b. Birkenfeld In: Arch. f. Klin. Chir. 68, S. 299 Arch. f. Klin. Chir. 141 (1929) 729

Fogh-Andersen, P. — Fistula labii inferioris congenita. Saertryk of Tandlaegbladet 47 (1943) 411

Fogh-Andersen, P. — Genetic and Nongenetic Factors in the Etiology of facial clefts. Scand. J. Plast. a. reconstr. Surg. 1 (1967) 1

Fogh-Andersen, P. — Incidence of cleft lip and palate: constant or increasing. Acta Chir. Scand. 122 (1961) 106

Fogh-Andersen, P. — Inheritance of harelip and cleft palate. Nyt Nordisk Forlag, Arnold Busek, Copenhagen 1942

Fogh-Andersen, P. — Thalidomide and congenital cleft deformities. Acta chir. scand. 131 (1966) 197

Fraser, D. — Asperine induced cleft lip and other malformation the mice. Lancet 1 (1965) 606

Fraser, F.C. — The Genetics of cleft lip and palate. Amer. J. hum. Genet. 22 (1970) 336

Fraser, F.C. — Thoughts on the etiologie of clefts of the palate and lip. Acta Genet. (Basel) 5 (1955) 358

Fraser, F.C. Baxter, H. — Production of congenital defects in offspring of female mice treated with cortisone. Mc. Gill. M.J. 19 (1950) 245

Fraser, F.C. Baxter, H. — The familial distribution of congenital clefts of the lip and palate. Amer. J. Surg. 87 (1954) 656

Fraser, F.C. Warburton, D. — No association of emotional stress or vitamine supplerment during pregnancy to cleft lip and palate in man. Plast. reconstr. Surg. 33 (1964) 395

Fraser, F.C. Fainstadt, F. — Production of congenital defects in the offspring of pregnant mice treated with cortisone. Pediatrics 8 (1951) 527

Fraser, G.P. Calnan, J.S. — Cleft lip and palate: seasonal incidence birth weight, birth rank, sex site, associated malformation and parental age. Arch. Dis. Child. 36 (1961) 420

Friedrich, zit. b. Birkenfeld
In: Arch. Klin. Chir. 141 (1926) 729

Friedrichs, T. Syndrome mit Lippen-Kiefer-(Gaumen)-Spalten.
Diss. Marburg 1976

Fujino, H.
Tanaka, K.
Sanui, J.S. Genetic study of cleft lips and cleft palates based upon 2828.Japanese cases.
Kyushu J. Med. Sci. 14 (1963) 317

Fujino, H.
Tashiro,
Sanui, G.
Tanaka,K. Empirical genetic risk among offspring of cleft lip and cleft palate patients.
Jap. J. hum. Genet. 12 (1967) 62

Fukuhara, D. New method and approach to the genetics of cleft lip and cleft palate.
J. dent. Res. 44 (1965) 259

Fukuhara, D. Possible carrier status of heredity cleft palate with cleft lip: report of cases.
Bull. Tokio med. dent. chir. 10 (1965) 333

Fuß, Über die Hasenscharte und ihre Behandlung. Arch. Klin. Chir. 182 (1935)253

Gilmore, S.J.
Hofmann, S.M. Clefts in Wisconsin. Incidence and relatet factors.
Cleft palate 13 (1966) 186

Gabka, J. Beitrag zur Ätiologie der L-K-G-Spalten.
Diss. Berlin 1953

Gabka, J. Beitrag zur Ätiologie der L-K-G-Spalten unter besonderer Berücksichtigung der Toxoplasmose.
Dtsch. Stomat. 3 (1953) 10

Gabka, J. Hasenscharten und Wolfsrachen.
2. Aufl. Walter de Gruyther & Co.
Berlin 1964

Gabka, J. Hasenscharten und Wolfsrachen. Entstehung und Behandlung.
Das Bundeshilfeges. 2. erw. Aufl.
W. de Gruyther + Co, Berlin 1964

Gabka, J. Ist Prävention gegen das Auftreten von L-K-G-Spalten möglich?
Zahnärztl. Mitteil. 16 (1975) 762

Gabka, J.
Zur Ätiologie der L-K-G-Spalten. Fortschr. Kiefer-und Gesichtschir. 1 (1955) 9

Gebigke, E.
Zur Frage der Erblichkeit der Lippen- und Gaumenspalten. Diss. Köln 1938

Gerke, J.
Über die Vergesellschaftung der Spaltbildungen des Gesichtes und der Kiefer mit anderen Mißbildungen und erblichen Erkrankungen. Med. Mschr. 2 (1948) 470

Gittelsohn, A.M.
Milham, Jr.
Vital record incidence of congenital malformation. In: Neel, Show, Skull, Genetics and Epidemiology and chronic diseases pp. 305-319 (US. Department of Health Education and Welfare Washington 1965.

Gorlin, R.J.
Pindborg, J.
Facial cleft and associated anomalies In: Syndromes of the head and neck. Mc. Grow Hill Book Company. New York 1964

Gotthelf,
Zit. b. Schröder In: Langenbeck's Arch. Klin. Chir. 182 (1935) 199

Graber, T.M.
Ein Wechsel in der Anschauung über die Behandlung von Gaumenspalten. Pediatrics 37 (1950) 4oo

Grebe, H.
Mißbildungen und Medikamente. Hess. Ärzteblatt 24 (1963)

Greene, J.C.
Vermilion, J.R.
Hay, S.F.
Kerschbaum, S.
Epidemiologic study of cleft lip and cleft palate in four states. Amer. J. Dent. Ass. 68 (1964) 387

Greene, J.C.
Epidemiology of congenital clefts of the lip and palate. Public. Health Reports 78 (1963) 589

Grüneberg, H.
Genetical studies on the skeleton of the mouse IV. : Quasicontinouous variations. J. Genet. 51 (1952) 95

Günther, W.
Über die Häufigkeit foetaler Gesichtsspalten. Diss. Leipzig 1931

Gütt, A., Rüdin, E. Ruttke, F. — Gesetz zur Verhütung erbkranken Nachwuchses vom 14. Juli 1933. J. F. Lehmann, München 1934

Gylling, U. — Heredity of cleft lips and palates and factors influencing etiology. Trans. 4. int. Congr. plast. reconstr. Surg. Rome 1967, 291-297 (1969)

Hackmann, R.M. Brown, K.S. — Cortisone induced isolated cleft palate in A/J mice. Teratology 6 (1972) 313

Hackmann, R.M. Bennett, C.R. — Studies and the production of cleft palate and cleft lip in the embryos of pregnant mice treated with corticosterone. A pilot study. Cleft Palate J. 9 (1972) 115

Häntzschel, K. — Die eugenische Bedeutung der angeborenen Spaltbildungen im Bereich von Lippe, Kiefer und Gaumen. Diss. Leipzig 1935

Hanhart, E. Kalin, A. — Heredity of empirical prognosis of inheritance in cleft lip maxilla and palate based on 326 cases among 309 non selected Swiss families. J. Genet. Hum. 20 (1972) 93

Harbison, R.D. Becker, B.A. — Diphenylhydantoin teratogenecity in rats. Toxicol. Appl. Pharmacol. 32 (1972) 193

Harbison, R.D. Becker, B.A. — Relation of dosage and time of administration of diphenylhydantoin in teratogenie effects in mice. Teratology 2 (1969) 305

Hartl, A. Hartl, G. — Experimental study of Teratogenic effects of emotional stress in rats. Science 132 (1960) 1483

Haug, G. — Beitrag zur Statistik der Hasenscharte. Beitr. Klin. Chir. 44 (1904) 254

Haug, G. — Bruns Beitr. 44 (1904) 264 zit. b. Schröder In: Langenbeck's Arch. Klin. Chir. 182 (1935) 199

Hay, S. — Incidence of clefts an paternal age. Cleft Palate J. 4 (1967) 205

Hay, S.
Variables in underreporting of clefts on Birth Certificates.
Public Health Reports 82 (1967) 985

Hayiniŝ, K.
Ein Beitrag zu den Saisonschwankungen in der Häufigkeit der Geburten von Kindern mit Spaltmißbildungen in der Mundhöhle.
Anthropologie 9 (1971) 163

Haym, J.
Über die Häufigkeit der Lippen-und Gaumenspalten.
Zahnärztl. Rdsch. 59 (1950) 360

Haymann, F.
Ammiogenen und erbliche Hasenscharte.
Arch. Klin. Chir. 70 (1903) 1033
zit. n. Schulze, C.: Anomalien und Krankheiten der Zähne, des Mundes und des Kiefers.
In: Humangenetik Bd. II
Hrsg: P.E. Becker, Thieme Stgt. 1964

Heiberg, K.
Kalter, H.
Fraser, F.C.
Production of cleft palate in the offspring of mice treated with ACTH during pregnancy. Biol. Neonat. 1 (1959) 33

Hinrichsen, R.W.
Zur Hasenschartenvererbung.
Diss. Kiel 1935

His,
zit. b. Birkenfeld
In: Arch. Klin. Chir. 141 (1926) 729

Homei,
Statistical and genetic studys and harelip and cleft palate (Japanese).
Jap. J. hum. Genet. 7 (1972) 194

Hoppe, W.
Lippen-Kiefer-Gaumenspalten Ätiologie, Pathogenese und Therapie.
In: Beiheft z. Arch. f. Kinderheilk. 52, Stuttgart 1965

Ingalls, T.H.
Curty , F.J.
The realtion of hydrocortisone injections to cleft palate in mice.
New Eng. J. med. 256 (1957) 1035

Ingalls, T.H.
Curley F.J.
Anoxia as a Cause of fetal death and congenital defects in the mouse.
Amer. J. Dis. Child. 80 (1950) 34

Ingalls, T.H.
Taube, J.E.
Klingberg, M.A.
Cleft lip and palate. Epidermiologic considerations.
Plast. reconstr. Surg. 34 (1964) 1

Isaacson, R.J.
Cortisone induced cleft palates in inbread mice. Amer. J. Orthodont. 48 (1962) 626

Jackson, J.F. — Chromosomes in cleft palate tissues. Lancet 1 (1966) 1154

Janz, D.
Fuchs, M. — Sind antieptileptische Medikamente während der Schwangerschaft schädlich? Dtsch. Med. Wschr. 89 (1964) 241

Josten, E.A. — Die Wirkung von Medikamenten auf das ungeborene Kind. Münch. med. Wschr. 98 (1956) 489

Just, G. — Über multiple Allelie beim Menschen. Arch. Rassenbiol. 24 (1930) 208

Just, G. — Über eine weitere Möglichkeit des Nachweises multipler Allelie beim Menschen. Z. Morph.u.Anthrop. 34 (1934) 120-126

Kaju, T.
Goto, M. — Cleft lip and palate after Thalidomide. Lancet 2 (1963) 151

Kalter, H. — Factors influencing the frequency of cortisone induced cleft palate in mice. J. Expt. 2oo/134 (1957) 449

Kalter, H. — Seansonal Variation in frequency of cortisone induced cleft palate in mice. Genetics 44 (1959) 78

Kalter, H. — The inheritance of sucepthibility to the teratogenic of cortisone in mice. Genetics 39 (1954) 185

Kalter, H. — Modification of the teratogenic action of cortisone in mice by maternal age maternal weight and litter size. Am. J. Physiol. 185 (1956) 65

Kalter, H.
Fraser, F.C. — The modification of the teratogenic action of cortisone by parity. Science 118 (1953) 625

Kalter, H.
Fraser, F.C. — Production of congenital defects in the offspring of pregnant mice breated with compound F. Nature (London) 969 (1952) 169

Kalter, H.
Warkany, J. — Experimental Production of congenital malformation in mammals by metabolic procedure. Physiol. Rev. 39 (1959) 69

Klöpper, G. — Kritisches und Erbbiologisches zur Frage der Gesichtsspalten. Diss. Göttingen 1935

Knox, G. — The family characteristics of children with cleft lip and palate. Acta genet. (Basel) 13 (1963) 299

Körner, O. — Lehrbuch der Ohren-Nasen-und Kehlkopf-Krankheiten. 8. Aufl. J.F. Bergmann, München 1920

Krauß, J. — Begleitende Mißbildungen bei Hasenscharten. Zahnärztl. Rdsch. 37 (1928) 13

von Kreybig, Th. — Experimentelle Praenatal-Toxikologie. Editio cantor KG, Aulendorf (württ.)1968

Lannelongue, — zit. b. Birkenfeld In: Arch. Klin. Chir. 141 (1926) 729

Leck, J.
Hay, S.
Witte, J.J.
Green, J.C. — Malformation recovered on birth certificats following a influenza epidemic. Pupl. Hlth. Rep. 84 (1969) 971

Lejour, Jeanty — Becs-d-lievre provoques chez le rat par un derive de la penicilline 1 hadacidine. J. Embryod. exp. Morph. 15 (1966) 193

Lenz, F. — Ein Stammbaum über Hasenscharten und Gaumenspalten. Arch. Rassendiol. 25 (1931) 220

Lenz, W.
Knapp, K. — Die Thalidomide Embryopathie. Dtsch. med. Wschr. 87 (1962) 1332

Loevy, H. — Cortisone induced teratogenic effects in mice. Proc.Soc.Expt.Biol. and Med. 128 (1968) 841.

Loevy, H. — Genetic influence on cortisone induced cleft palate in different strains of mice. Anat. Rec. 145 (1963) 117

Loffing, W. — Die Hasenscharten und Gaumenspalten der chirurg. Universitätsklinik zu Göttingen aus den Jahren 1921-1929 Diss. Göttingen 1930.

Loretz, et al — A study of cleft lip and cleft palate births in California 1955. Amer. J. public Health 51 (1961) 83

Lowry, R.B. — Sex linked cleft palate in a British Columbia Indian family. Pediatrics 46 (1970) 123

Lowry, R.B. — x-linked cleft palate. Birth Defects orig. Art. Ser. 7 (1971)

Lyons, Ch. J. — Etiology of cleft palate and cleft lip and some principlesin operative procedure. J. amer.dent.Assoc. 17 (1930) 827

Mac Mahon, B. Mc Koewn, L. — The incidence of harelip and cleft palate related to birth rank and maternal age. J. Hum. Genet. 5 (1953) 176

Malpas, P. — The incidence of human malformations and the significances of changes in the maternal environment in their causation. J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp. 44 (1937) 434

Marsh, L. Fraser, F.C. — Studies on dilantin induced cleft palate in mice. Teratology 7 (1973) 23

Massey, K.M. — Teratgenic effects of diphenythydantoin. J. Oral. Ther. Pharmacol. 2 (1966) 380

Mazaheri, M. — Statistical analysis of patients with congenital cleft lip and/or palate of the Lancaster cleft palate Clinic. Plast. reconstr. Surg. 21 (1958) 193

Mazaheri, M — Statistical analysis of relation of paternal and maternal ages with rank and heredity in cleft lip and cleft palate deformities. Cleft Palate Bull. 8 (1957) 5

Meckel, — Handb. d. pathol. Anatomie 1 (1818) 18 Zit. b. Birkenfeld In: Langenbeck's Arch. Klin. Chir. 141 (1926) 729

Meinhof, — Hasenscharten-Erbgesundheitsgerichte. Jur. Wschr. 1934, S. 2690

Meskin, L.H. Gorlin, R.J. Isaacson, R.J. — Abnormal morphology of the soft palate: I. The prevelance of cleft uvula. Cleft Palate J. 1 (1964) 342

Meskin, L.H. Gorlin, R.J. Isaacson, R.J, — Abnormal morphology of the soft palate: II. The genetics of cleft uvula. Cleft Palate J. 2 (1965) 40

Meskin, L.H.
Gorlin, R.J.
Isaacson, R.J.
Cleft uvula a microform of cleft palate.
Acta chir. Plast. (Prague) 8 (1966) 91

Milham, S.
Underreporting of incidence of cleft lip and palate.
Am. J. Dis. Child 106 (1963) 185

Mills, C.F.
Niswander, J.D.
Mazaheri, M.
Brunnelle, J.A.
Minor oral and facial defects in relatives of oral cleft patients.
Angle Orthodont. 38 (1968) 199-204

Møller, P.
Cleft lip and palate in Iceland.
Arch. oral. Biol. 10 (1965) 407

Moore,
The developing Human.
WD Saunders Company, Philadelphia 1973

Murphy, D.P.
Congenital malformations.
J.P. Lippincott Co. Philadelphia, Pennsylv. 1947.

Neumann, W.
Zum Problem der Mißbildungen.
Ärztl. Praxis 14 (1962) 117

Newecombe, H.
Epidemiological studies: Discussion.
2nd edit.conf. on congenital malformation pp. 306-313
Internat. Medical Congress New York 1964

Niswander, J.D.
Adans, M.S.
Major malformation in relatives of oral cleft patients.
Acta Genet. 18 (1968) 229

Oldfield, M.C.
Modern trends in harelip and cleft palate surgery with a review on 500 cases.
Brit. J. Surg. 39 (1948) 178

Oldfield, M.C.
Some observations on the cause and treatment of harelip and cleft palate based on treatment of 1041 patients.
Brit. J. Surg. 46 (1950)311

Panum,
zit. b. Birkenfeld
In: Arch. Klin. Chir. 141 (1926) 729

Pashayan, H.
Fraser, F.C.
Facial features associated with a predisposition to cleft lip.
Teratology 2 (1969) 267

Pashayan, H.
Fraser, F.C.
Nostril asymetry not a microform of cleft lip.
Cleft Palate J. 8 (1971) 185

Peer, C.A.
Bryan, W.H.
Strean, L.P.
Walker, J.C.
Bernhardt, W.G.
Induction of cleft palate in mice by cortisone and its reduction by vitamines.
J. Int. Surg. 30 (1958) 249

Penrose, L.S.
Parental age and mutation.
Lancet 269 (1955) 321

Penrose, L.S.
Paternal age effect in mongolism.
Lancet 2 (1962) 1101

Perou,
zit. n. Schulze
In: Handbuch der Humangenetik Bd. II
Hsg: P.E. Becker, Thieme Stuttg. 1964

Perry, T.B.
Fraser, F.L.
Paternal age and congenital cleft lip and palate.
Teratology 6 (1972) 241

Peters, S.H.
Erzeugung von Gaumenspalten durch Lärm und Hunger.
Dtsch. zahnärztl. Z. 23 (1968) 843

Petschke, H.
Angeborene Mißbildungen durch Infektionskrankheiten während der Schwangerschaft.
Dtsch. Hebammen-Z. 4 (1952) 218

Pfeifer, G.
von Kreybig, T.
Etiology of cleft lip, jaw and palate in man and experimental animals.
Experienta (Basel) 29 (1973) 225

Pfeifer, G.
Schlote, H.H.
von Kreybig, T.
Clefts of the face in animal Experiments.
Journal of Maxillofacial Surg. 2 (1974) S. 231

Phair, G.M
The Wisconsin cleft palate Program.
J. speech. Dis. 12 (1947) 410

Philippen, M.
Anamnestische Erhebungen in Sippschaften mit L-K-G-Spaltenträger.
Diss. Düsseldorf 1940

Pinsky, L.
Cleft palate in mouse: A teratogenic index of glucocorticoid potency.
Science 197 (1965) 402

Pinsky, L.
Fraser, F.C.
Production of skeletal malformation in the offspring of pregnant mice treated with 6-amino-nicotin amide.
Biol. Neonat. 1 (1959) 106

Poole, A.E. — Genetic of cleft lip and cleft palate. Dent. clin. V. Amer. 19 (1976) 171

Porodowska, W. Jaworska, M. — Etiology of bilateral cleft lip and palate. Acta Chir. Plast. (Praha) 3 (1963) 175

Przezdziak, B. — Analysis of environmental und genetic factors as causes of cleft palate. Pol. Tyk. Lek. 26 (1971) 337

Rank, B.K. Thomas, J.A. — Cleft lip and palate in Tasmania. Med. J. Aust. 2 (1960) 681

Richard, F.D. — Birth variables and the incidence of cleftpalate. Cleft Palate J. 2 (1965) 299

Ritchie, H.P. — Congenital clefts of the face and jaws: A survey of three-hundred and fifty cases in which operation was performed. Arch. Surg. 28 (1934) 617

Ritter, W. — Kraniofasziale Dysplasien und Störungen der Zahnentwicklung. Fischer, Stuttgart 1958

Roberts, J.A. — Interited Diseases. In: Methodology in Human Genetics pp 129-143 Walter F. Burdette Holden Day, San Francisco 1962

Roberts, J.A. — Multifactorial inheritance and human diseases. Genetics Vol. 3, pp 178-216 Greene and New York 1964

Rosasco, S.A. Calorie, B. Cabrini, M. Rubio, R. Hurwitz, M. — Stoffwechseluntersuchung bei Lippenspalten. Ann. Chir. infant. 13 (1972) 107

Rosenthal, W. — Pathologie und Therapie der foetalen Gesichts-u. Kieferspalten. Dtsch. Kieferchir. 2 (1935) 513

Rosenzweig, S. — Psychological stress in cleft palate etiology. J. dent. Res. 45 (1966) 1585

Ross, C.M. — In vivo palatine shelf-movement. Anat. Rec. 198 228

Rübsamen, H. — Zur formalen und kausalen Genese der Mißbildungen besonders des Kopfes. Fortschr. Kiefer-u. Gesichtschir. 4 (1958) 4

Runner, M.N. — Inheritance of susceptibility to congenital deformity-embryonic instability. J. Nat. Concer. Inst. 6 (1954) 399

Rusconi, Brusati. R. — The radiological appearance of the nasal fossas in the anceistors and immediate relatives of subjects with cleft palate. Minerva Stomat. 15 (1966) 548

Sanders, J. — Inheritance of cleft palate and harelip. J. Genetica 15 (1934) 433

Saxen, J. — Epidemiology of cleft lip and palate: an attempt to rule out chance of correlations. Brit, J. Prev. Soc. Med. 29 (1975) 103

Saxen, J. — Cleft palate and maternal Diphenylhydramine intake. Lancet 9 (1974) 407

Schardin, J.C. Dresner, A.J. Henik, D.C. Perere, J.A. Fitzgerald, Kurz S.M. — The modyfying effect of folinic acid on the diphengehydantoin induced teratogenecity in mice. Toxicol. App. Pharmacol. 24 (1973) 250

Schilling, F. — Pediatrische Aspekte beim Spaltträger. Diss. Marburg 1974

Schlote, H.H. — Untersuchung der Spaltbildung der Ratte nach Intoxikation mit Hydroxaminsäure-Derivaten. Diss. Hamburg 1974

Schmidt, H.J. — Die angeborenen Unterlippenfisteln und ihr Vorkommen bei den Spaltbildungen des Gesichtes. Diss. Marburg 1970

Schröder, C.H. — Die Vererbung der Hasenscharte und Gaumenspalte. Arch. Rassenbiol. 25 (1931) 370

Schröder, C.H. — Untersuchungen über die Vererbung von Hasenscharten und Gaumenspalte mit besonderer Berücksichtigung des Erbganges. Langenbeck's Arch. Klin. Chir. 182 (1935) 199

Schuchardt, K.
Pfeifer, G.
Dokumentation von Patienten mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalten.
Langenbeck's Arch. Klin. Chir. 298 (1961) 679

Schull, W.J.
Neel, I.V.
The defects of inbreeding in Japanese Children.
Harper and Row, New York 1965

Schulze, Chr.
Anomalien, Mißbildungen und Krankheiten der Zähne, des Mundes und der Kiefer.
In: Handbuch der Humangenetik Bd. II.
Hsg: P.E. Becker, Thieme, Stuttgart 1964

Schweckendiek, E.
Spaltbildungen des Gesichtes und Kiefers.
Thieme, Stuttgart 1972

Shipiro, R.N.
Eddy, W.
Fitzgibbon, J.
The incidence of congenital anomalies discovered in the neonatal period.
Amer. J. Surg. 21 (1958) 52

Slatis, H.M.
Ries, R.H.
Hoene, R.E.
Consangenious marriages in the Chicago region.
Amer. J. Hum. Genet. 10 (1958) 446

Smith, C.
Recurrence risk for multifactorial inheritance.
Amer. J. Hum. Genet. 23 (1971) 578

Smithells, R.W.
Genetics of cleft lip and palate.
Devel. med. Child. Neurol. 8 (1966) 463

Soergel, W.
Über die Zunahme von Extremitäten-und Ohrmuschelmißbildungen seit 1960 in Hinblick auf exogene Faktoren.
Geburts-und Frauenheilk. 22 (1962) 1473

Sommerfeld, A.
Beitrag zur Ätiologie von L-K-G-Spalten.
Zschr. f. Allgemeinmedizin 22 (1973)1048

Spriesterbach, J.C.
Moll, K.,Morris, L.
Heterogenity of the cleft palate population and research design.
Cleft Palate J. 1 (1969) 210

Spriesterbach, D.C.
Spriesterbach, B.R.
Holl, K.L.
Incidence of clefts of the lip and palate in families with children with clefts and families with children without clefts.
Plast. reconstr. Surg. 29 (1962) 392

Spriesterbach, D.C.
Dickson, D.R.
Fraser, T.C.
Horowitz, S.L.
et al
Clinical research in cleft lip and cleft palate: The state of the Art.
Cleft Palate J. 10 (1973) 113

Steinhausen,	zit. b. Birkenfeld In: Langenbeck's Arch.Klin. Chir. 141 (1926) 729
Steininger, F.	Die Entstehung und Vererbung der Hasenscharte. Fortschr. Erbpathologie IV (1950) 90
Stobwasser,	Dtsch. Z. Chir. 19 (1884) 11 zit. b. Schröder In: Langenbeck's Arch. Klin. Chir. 182 (1935) 199
Strean, L.P. Pur, L.M.	Stress as an etiologie factor in the development of cleft palate. Plast. reconstr. Surg. 18 (1956) 1
Subrt, J. Cervenka, J.	Cytogenetic study of cleft lip and palate. Cleft Palate J. 3 (1966) 362
Sullivan, F.M.	Teratogenic acitivity of antieptileptic drugs: phenobarbital, phenytoin and pirinidone. Toxisol. and app. Pharmacol. (New York) 34 (1975) 271
Surnia, J. Tajmirova, O.	Cytogenetic study of patients with cleft lip and palate. Acta Chir. Plast. 10 (1968) 177
Sutter, J. Tabahi	Frequence et nature des anomalies dans les familles consanquines. Population 3 (1959) 425
Taube, J.	Epidemiologische Faktoren bei Untersuchungen der Gaumen-und Lippen-spalten in Philadelphia. Seperatdruck Praxis 54 (1965) 591
Tiedemann, G.	Erstgeburt, mütterliches Alter und sonstige Umwelteinflüsse bei der Entstehung von erblichen L-K-G-Spalten. Z. mensch. Vererb. und Konstit. Lehre 29 (1949) 231
Töndury, G.	Über die Genese der Lippen-Kiefer-Gaumenspalten. Fortschr. Kiefer-u. Gesichtschir. 1 (1955) 1
Tolarova, M.	Genealogical analysis of isolated cleft palate. Acta Chir. Plast. 11 (1969) 108

Tolarova, M.
Microformes of cleft lip and/or cleft palate.
Acta Chir. Plast. (Praha) 11 (1969) 96

Tolarova, M.
Havlova ,
Ruziehova, J.
The distribution of characters considered to be microforms of cleft lip and/or palate in a population of normal 18-21 year old subjects.
Acta Chir. Plast. 9 (1967) 1

Trasler, D.C.
Aspirine induced cleft lip and/or malformation in mice.
Lancet. 1 (1965) 606

Trepakow, E.A.
The age of parents an congenital malformation in children.
Akus. J. Ginec. 5 (1965) 84

Tretsven, V.E.
Incidence of cleft lip and cleft palate in Montana indians.
J. Speech. hearing. Dis. 28 (1963) 53

Trew, C.J.
Sistens plura exempla palati deficientis.
Nova Acta Physico-Medica Academiae caesarea Leopoldino-Carolinae 1 (1757) 445
zit. n. Fogh-Andersen 1967

Tuchmann,
Duplessis, H.
Mescier,
Parot, L.
Influence des facteurs externes sur la production des malformation congenitales.
Arch. Biol. Liège 75 (1965)1099

Übermuth, A.
Über die erbbiologische Bewertung der Lippen-und Gaumenspalten.
Arch. Klin. Chir. 193 (1938) 224

Vallance-Owen, J.
Braithwaite, F.
Wilson, J.S.P.
Edwards J.R.
Maurice, D.G.
Cleft lip and palate deformities and insulin antagonisim.
Lancet 11 (1967) 912

Versé, H.
Pränatale und Konnatale Fruchtschäden durch exogene Noxen.
Ärztl. Mitt. 37 (1962) 1869

De Voss, H.
A study of the factors relative to the incidence of cleft palate births from 1945-1949 in San Bernadino County.
Speech. Monog. 19 (1952) 31

Warkany, J.
Über experimentelle Erzeugung angeborener Mißbildungen bei Säugetieren.
Österr. Z. Kinderklinik 10 (1954) 165

Warkany, J.
Beaudry, P.H.
Bornstein, S.
Attempt abortion with aminopterin (4a-Amino-glutamid. acid)
Amer. J. Dis. Child. 97 (1959) 274

Warkany, J.
Deutschle, F.M.
Postnatal dentofacial changes induced in rats by prenatal ribroflavin defieieny.
J. dent. Rest. 40 (1961) 366

Warkany, J.
Kalter, H.
Experimental production of congenital malformation in strains of inbred mice by maternal treatment with hypervitaminosis A.
Amer. J. Path. 37 (1961) 1

Warkany, J.
Schraffenberger, E.
Congenital malformations induced in rats by roentgenrays.
Amer. J. Roentgenol. 4 (1947) 445

Warnekros, L.
zit. b. Birkenfeld 1926
Arch. f. Laryng. 21 Heft 1

Weinmann, S.
Statistische Untersuchungen zur Entstehung von L-K-G-Spalten.
Diss. München 1959

v. Winkel,
Volkmanns Vorträge (1904) 373
zit. n. Schröder
In: Langenbeck's Arch. Klin. Chir. 182 (1931) 370

van der Woude, A.
Fistula labii inferioris congenita and its association with cleft lip and palate.
Amer. J. Human. Genet. 69 (1954) 244

Woolf, C.M.
Congenital cleft lip a genetic study of 496 propositi.
J. med. Genet. 8 (1971) 65

Woolf, C.M.
Broadbent, F.R.
Genetic and nongenetic variables related to cleft lip and palate.
Plast. reconstr. Surg. 32 (1963) 65

Woolf, C.M.
Woolf, R.M.
Broadbent, F.R,
A genetic study of cleft lip and cleft palate in Utah.
Amer. J. Hum. Genet. 15 (1963) 209

Woolf, C.M.
Woolf, R.M.
Broadbent, F.R.
Cleft lip and heredity.
Plast. reconstr. Surg. 39 (1964) 11

Zimmermann, W.V.
Die Häufigkeit von Extremitätenmißbildungen in Hamburg in den Jahren 1960-62.
Z. mensch.Vererb.u.Konstit.-Lehre 37 (1963) 26.

Herrn Priv.Doz.Dr.med. W. Schweckendiek danke ich für die Überlassung des Themas, die Übernahme des Referates, sowie für die Überlassung des Krankengutes. Insbesondere bin ich für die freundliche Anleitung und Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit zu großem Dank verpflichtet.

Herrn Prof.Dr.med. G. G. Wendt danke ich für die freundliche Übernahme des Co-Referates.

Frau Dr.med. U. Hillig sage ich meinen besten Dank für die Beratung in humangenetischen Fragen.

Lebenslauf

Am 6.10.1951 wurde ich als letzter von drei Söhnen des Oberstudienrates Philipp Harlfinger und dessen Ehefrau Barbara, geb. von Winkler in Alsfeld geboren. Nach dem Besuch der Volksschule in Alsfeld wurde ich in das Albert-Schweitzer-Gymnasium (Alsfeld) aufgenommen und legte dort 1970 mein Abitur ab. Es folgte ein 6-monatiger Wehrdienst bei der Marine. Im April 1971 wurde ich als Student der Medizin an der Philipps-Universität zu Marburg immatrikuliert, wo ich im September 1973 mein Physikum bestand. Das Wintersemester 1973/74 studierte ich in Würzburg, kehrte zum Sommersemester 1974 nach Marburg zurück und bestand dort im Januar 1977 mein Staatsexamen.

Ich bin seit dem 14. April 1976 verheiratet und habe eine kleine Tochter. Z. Zt. befinde ich mich als Medizinalassistent am Elisabeth-Krankenhaus in Straubing.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten:

in Marburg:
Amon, Aurich, Berendes, Braasch, Buchholz, Dimroth, Drawert, Exner, Ganz, Gedigk, Golenhofen, Haberich, Hensel, Hildebrandt, Hort, Koch, Kolehe, Koransky, Martini, Petry, Richter, Rohen, Straub, Walcher, Wehrmeyer, Wendt,

in Würzburg:
Bämmer, Goecke, Heidland, Keil, Klingo, Kühn, Lieh, Naujoks, Niggemeyer, Pfeifer, Richter, Schäfer.